

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5688918号
(P5688918)

(45) 発行日 平成27年3月25日(2015.3.25)

(24) 登録日 平成27年2月6日(2015.2.6)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00

請求項の数 10 (全 232 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-102797 (P2010-102797)
 (22) 出願日 平成22年4月28日(2010.4.28)
 (65) 公開番号 特開2010-275302 (P2010-275302A)
 (43) 公開日 平成22年12月9日(2010.12.9)
 審査請求日 平成25年3月27日(2013.3.27)
 (31) 優先権主張番号 特願2009-109389 (P2009-109389)
 (32) 優先日 平成21年4月28日(2009.4.28)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者 000206956
 大塚製薬株式会社
 東京都千代田区神田司町2丁目9番地
 (74) 代理人 110000796
 特許業務法人三枝国際特許事務所
 (72) 発明者 住田 卓美
 大阪府大阪市中央区道修町1-7-1 大塚製薬株式会社内
 (72) 発明者 田房 不二男
 大阪府大阪市中央区道修町1-7-1 大塚製薬株式会社内
 (72) 発明者 関口 和生
 大阪府大阪市中央区道修町1-7-1 大塚製薬株式会社内

最終頁に続く

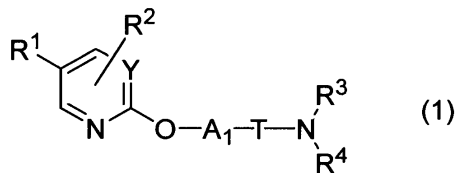
(54) 【発明の名称】 医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(1)：

【化1】



[式中、R¹は、基R⁵-B-N(R⁶)-、基R⁵-N(R⁶)-B-、基R⁵-N(R⁷)-、基R⁵-N(R⁸)-CO-N(R⁹)-、基R⁵-N(R¹⁰)-CS-N(R¹¹)-、基R⁵-SO₂-N(R¹²)-、基R⁵-CO-B₁-、基R⁵-B₂-CO-N(R^{12a})-、基R⁵-B₉-SO₂-N(R⁴⁷)-、又は基R⁵-O-B₁₀-SO₂-N(R⁴⁸)-を示す。]

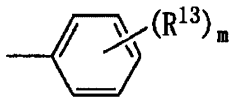
R⁵は、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を1~4個有する5~15員の単環、二項環又は三項環の飽和又は不飽和複素環基(該複素環上には、オキソ基；置換基としてハロゲン原子を有することのある炭素数1~6アルコキシ基；置換基としてハロゲン原子を有することのある炭素数1~6アルキル基；ハロゲン原子；炭素数1~6アルキルスルホニル基；フェニル環上にハロゲン原子を有することのある炭素数1~6アルキル基が置換していてもよいフェニル基；炭素数1~6アルキルチオ基；ピロリル基；ベンゾイル基；炭素数

10

20

1 ~ 6 アルカノイル基；炭素数 1 ~ 6 アルコキシカルボニル基；炭素数 1 ~ 4 アルキレンジオキシ基；ピリジル基；並びに置換基として炭素数 1 ~ 6 アルキル基及び炭素数 1 ~ 6 アルカノイル基なる群から選ばれた基を有することのあるアミノ基なる群から選ばれた基が 1 ~ 3 個置換していてもよい)、置換基としてハロゲン原子を有することのある炭素数 1 ~ 6 アルキル基、シクロアルキル基、ナフタレン環上に炭素数 1 ~ 6 アルキル基、ハロゲン原子並びに置換基として炭素数 1 ~ 6 アルキル基及び炭素数 1 ~ 6 アルカノイル基なる群から選ばれた基を有することのあるアミノ基なる群から選ばれた基が 1 ~ 3 個置換していてもよいナフチル基又は基

【化 2】



を示す。

前記単環、二項環又は三項環の飽和又は不飽和複素環基は、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ピリジル、1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジル、1, 2, 4 - トリアゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 5 - トリアゾリル、チアゾリジニル、1, 2, 3, 4 - テトラゾリル、チエニル、キノリル、1, 4 - ジヒドロキノリル、ベンゾチアゾリル、ピラジル、ピリミジル、ピリダジル、2 H - ピロリル、ピロリル、1, 3, 4 - オキサジアゾリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフリル、フラザニル、カルボスチリル、3, 4 - ジヒドロカルボスチリル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、イミダゾリジニル、イソキノリル、キナゾリジニル、キノキサリニル、シンノリニル、フタラジニル、カルバゾイル、アクリジニル、クロマニル、イソインドリニル、イソクロマニル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピラゾリジニル、フェノチアジニル、ベンゾフリル、2, 3 - ジヒドロベンゾ[b]フリル、ベンゾチエニル、フェノキサチエニル、フェノキサジニル、4 H - クロメニル、1 H - インダゾリル、フェナジニル、キサントレニル、2 - イミダゾリニル、2 - ピロリニル、フリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリジニル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラニル、2 - チアゾリニル、2 - ピラゾリニル、キヌクリジニル、1, 4 - ベンゾオキサジニル、3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジニル、3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジニル、1, 4 - ベンゾチアジニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリニル、1, 3 - ジチア - 2, 4 - ジヒドロナフタレニル、フェナントリジニル、1, 4 - ジチアナフタレニル、ジベンズ[b, e]アゼピン、6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ジベンズ[b, e]アゼピン又はイミダゾ[2, 1 - b]チアゾリル基を示す。

R¹³ は、水素原子、水酸基、カルボキシ基、ハロゲン原子、置換基としてハロゲン原子を有することのある炭素数 1 ~ 6 アルキル基、置換基としてハロゲン原子もしくは炭素数 1 ~ 6 アルコキシ基を有することのある炭素数 1 ~ 6 アルコキシ基、炭素数 1 ~ 6 アルカノイルオキシ基、炭素数 1 ~ 6 アルコキシカルボニル基、炭素数 1 ~ 6 アルコキシカルボニル基置換炭素数 1 ~ 6 アルキル基、シアノ基、フェニル基、ニトロ基、炭素数 2 ~ 6 アルカノイルアミノ基、炭素数 1 ~ 4 アルキレンジオキシ基、フェノキシ基、炭素数 1 ~ 6 アルキル基を有することのあるピラゾリル基、オキサゾリル基、又はピロリル基を示す。m は、1 ~ 5 の整数を示す。m が 2 ~ 5 を示す場合、2 ~ 5 個の R¹³ は、同一であってもよいし、異なってもよい。

R⁴⁷ 及び R⁴⁸ は、各々水素原子又は炭素数 1 ~ 6 アルキル基を示す。

R⁶ は、水素原子、置換基として炭素数 1 ~ 6 アルコキシ基を有することのある炭素数 1 ~ 6 アルキル基、炭素数 1 ~ 6 アルカノイル基、炭素数 1 ~ 6 アルキルスルホニル基又はフェニル炭素数 1 ~ 6 アルキル基を示す。

B は、基 - CO - 又は炭素数 1 ~ 6 アルキレン基を示す。

R⁷ は、水素原子又は炭素数 1 ~ 6 アルキル基を示す。

10

20

30

40

50

R^8 、 R^9 、 R^{10} 及び R^{11} は、各々水素原子又は炭素数 1 ~ 6 アルキル基を示す。

R^{12} 及び R^{12a} は、各々水素原子又は炭素数 1 ~ 6 アルキル基を示す。

B_1 は、各々炭素数 1 ~ 6 アルキレン基を示す。

B_2 は、炭素数 2 ~ 6 アルケニレン基を示す。

B_9 は、炭素数 1 ~ 6 アルキレン基又は炭素数 2 ~ 6 アルケニレン基を示す。

B_{10} は、炭素数 1 ~ 6 アルキレン基を示す。

R^2 は、水素原子又は炭素数 1 ~ 6 アルキル基を示す。

Y は、CH 又は N を示す。

A_1 は、インドールジイル基及びインドリンジイル基なる群から選ばれた複素環を示す。

該複素環は、1 個以上の置換基を有していてもよい。

該インドールジイル基又はインドリンジイル基の 1 位又は 2 位の置換位置に、前記 T が結合し、かつ、

該インドールジイル基又はインドリンジイル基の 4 位、5 位、6 位又は 7 位の置換位置に、O が結合する。

T は、基 - B_5 - CO - 又は基 - CO - を示す。

B_5 は、炭素数 2 ~ 6 アルケニレン基又は置換基として水酸基を有することのある炭素数 1 ~ 6 アルキレン基を示す。

R^3 と R^4 とは、これらが結合する窒素原子と共に、ピペリジン環又はピペラジン環を形成する。

該ピペリジン環又はピペラジン環は 1 個以上の置換基を有していてもよい。]

で表されるヘテロ環化合物又はその塩を含有する医薬組成物。

【請求項 2】

コラーゲンの産出を抑制するために用いられる請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

コラーゲンの過剰な産出によって生じる線維化を伴う疾患を治療及び / 又は予防するために用いられる請求項 1 又は 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

線維化を伴う疾患が、肺線維症、肝線維症及び / 又は糸球体硬化症である請求項 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

腫瘍の治療及び / 又は予防するために用いられる請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

腫瘍が、悪性腫瘍である請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

悪性腫瘍が、固形腫、リンパ腫又は白血病である請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

悪性腫瘍が、星細胞腫、悪性の髄芽腫、胚細胞腫瘍、頭蓋咽頭腫及び上衣腫よりなる群から選ばれる少なくとも 1 種の小児の脳腫瘍；グリオーマ、神経膠腫、髄膜腫、下垂体腺腫及び神経鞘腫よりなる群から選ばれる少なくとも 1 種の成人の脳腫瘍；上顎洞癌、咽頭癌、喉頭癌、口腔癌、口唇癌、舌癌及び耳下腺癌よりなる群から選ばれる少なくとも 1 種の頭頸部癌；小細胞肺癌、非小細胞肺癌、胸腺腫及び中皮腫よりなる群から選ばれる少なくとも 1 種の胸部癌及び腫瘍；食道癌、肝臓癌、原発性肝癌、胆嚢癌、胆管癌、胃癌、大腸癌、結腸癌、直腸癌、肛門癌、膵癌及び膵内分泌腫瘍よりなる群から選ばれる少なくとも 1 種の消化器癌及び腫瘍；陰茎癌、腎盂・尿管癌、腎細胞癌、精巣腫瘍、前立腺癌、膀胱癌、ウィルムス腫瘍及び尿路上皮癌よりなる群から選ばれる少なくとも 1 種の泌尿器癌及び腫瘍；外陰癌、子宮頸部癌、子宮体部癌、子宮内膜癌、子宮肉腫、絨毛癌、膣癌、乳癌、卵巣癌及び卵巣胚細胞腫瘍よりなる群から選ばれる少なくとも 1 種の婦人科癌及び腫瘍；成人及び小児の軟部肉腫；骨肉腫及びユーイング腫瘍よりなる群から選ばれる少なくとも 1 種の骨の腫瘍；副腎皮質癌及び甲状腺癌よりなる群から選ばれる少なくとも 1 種の内分泌組織の癌及び腫瘍；悪性リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキン病、多発性骨髄腫

10

20

30

40

50

、形質細胞性腫瘍、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、成人T細胞白血病リンパ腫、慢性骨髄性白血病及び慢性リンパ性白血病よりなる群から選ばれる少なくとも1種の悪性リンパ腫及び白血病；慢性骨髄増殖性疾患、悪性黒色腫、有棘細胞癌、基底細胞癌及び菌状息肉症よりなる群から選ばれる少なくとも1種の皮膚の癌及び腫瘍；上記腫瘍及び癌の転移巣である請求項6又は7に記載の医薬組成物。

【請求項9】

4, N - ジメチル - N - [6 - (2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド、

3, 4 - ジクロロ - N - (2 - { 2 - [4 - (4 - イソプロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリミジン - 5 - イル) - N - メチルベンゼンスルホンアミド、

N - [6 - (2 - { 4 - [(4 - メトキシベンジル) メチルアミノ] ピペリジン - 1 - カルボニル } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド、

2 - クロロ - N - (6 - { 2 - [4 - (4 - イソプロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド、

N - [6 - (2 - { 4 - [4 - (2 - フルオロ - 1 - フルオロメチルエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - N - メチル - 4 - トリフルオロメトキシベンズアミド、

N - [6 - (2 - { 4 - [(E) - 3 - (4 - メトキシフェニル) アリル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド、

N - (2 - { 2 - [4 - (4 - メトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリミジン - 5 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド、

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - ジフルオロメトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド、

N - (6 - { 2 - [4 - (6 - イソプロポキシピリジン - 3 - イルメチル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド、

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - イソプロピルベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 , 4 - ジメチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド、

N - メチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド、

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - ジフルオロメトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメトキシベンズアミド、

N - { 6 - [2 - (4 - イソブチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド、

N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [2 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) チアゾール - 5 - イルメチル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド、

4 - メトキシ - N - メチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール -

10

20

30

40

50

6 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル]ベンゼンスルホンアミド、
N - (6 - { 2 - [4 - (4 - メトキシベンジル)ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 -
メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ}ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 -
トリフルオロメチルベンズアミド、
N - (6 - { 2 - [4 - (4 - エトキシベンジル)ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 -
メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ} - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) - N -
メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド、
N - (6 - { 2 - [4 - (4 - エチルベンジル)ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メ
チル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ}ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - ト
リフルオロメチルベンズアミド、
N - (2 - { 2 - [4 - (4 - イソプロポキシベンジル)ピペラジン - 1 - カルボニル]
- 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ}ピリジン - 5 - イル) - N - メチ
ル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド、
N - (6 - { 1 - メチル - 2 - [4 - (4 - [1 , 2 , 3]チアジアゾール - 4 - イルベ
ンジル)ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ}ピリジン
- 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド、
N - [6 - (2 - { 4 - [4 - (2 - フルオロ - 1 - フルオロメチルエトキシ)ベンジル
]ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ)ピ
リジン - 3 - イル] - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド、
N - [6 - (2 - { 4 - [4 - (2 - フルオロ - 1 - フルオロメチルエトキシ)ベンジル
]ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ)ピ
リジン - 3 - イル] - 2 - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド、
N - (6 - { 2 - [4 - (4 - シアノベンジル)ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メ
チル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ}ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - ト
リフルオロメチルベンズアミド、
N - (6 - { 2 - [4 - (4 - エトキシベンジル)ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 -
メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ}ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 -
トリフルオロメチルベンズアミド、
N - メチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (1 , 1 , 2 , 2 - テトラフル
オロエトキシ)ベンジル]ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1 H - インドール - 5 - イル
オキシ)ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド、
N - (6 - { 2 - [4 - (5 - エトキシピリジン - 2 - イルメチル)ピペラジン - 1 - カ
ルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ}ピリジン - 3 - イル) -
N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド、
N - メチル - N - (6 - { 1 - メチル - 2 - [4 - (4 - プロポキシベンジル)ピペラジ
ン - 1 - カルボニル] - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ}ピリジン - 3 - イル) - 4
- トリフルオロメチルベンズアミド、
N - (6 - { 2 - [4 - (4 - イソプロポキシベンジル)ピペラジン - 1 - カルボニル]
- 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ}ピリジン - 3 - イル) - N - メチル
- 4 - トリフルオロメチルベンズアミド、
3 , 4 - ジクロロ - N - (6 - { 2 - [4 - (4 - イソプロポキシベンジル)ピペラジン
- 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ}ピリジン - 3 -
イル) - N - メチルベンゼンスルホンアミド、
N - (6 - { 2 - [4 - (4 - イソプロポキシベンジル)ピペラジン - 1 - カルボニル]
- 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ}ピリジン - 3 - イル) - 4 , N - ジ
メチルベンゼンスルホンアミド、
N - (6 - { 2 - [4 - (2 , 2 - ジフルオロベンゾ [1 , 3]ジオキソール - 5 - イル
メチル)ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキ
シ}ピリジン - 3 - イル) - 4 , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド、
N - { 6 - [2 - (4 - ベンゾ [1 , 3]ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン - 1

10

20

30

40

50

- カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ]ピリジン - 3 - イル
} - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド、

N - (2 - { 2 - [4 - (4 - イソプロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル]
- 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ}ピリミジン - 5 - イル) - 4 - トリ
フルオロメチルベンズアミド、

N - { 6 - [2 - (4 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン - 1
- カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ]ピリジン - 3 - イル
} - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド、

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - メトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 -
メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ}ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロ
メチルベンズアミド、

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - エトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 -
メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ}ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロ
メチルベンズアミド、

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - イソプロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル]
- 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ}ピリジン - 3 - イル) - N - メチル
- 4 - トリフルオロメチルベンズアミド、

N - メチル - N - (6 - { 1 - メチル - 2 - [4 - (4 - プロポキシベンジル) ピペラジ
ン - 1 - カルボニル] - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ}ピリジン - 3 - イル) - 4
- トリフルオロメチルベンズアミド、

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - ジフルオロメトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニ
ル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ}ピリジン - 3 - イル) - N - メ
チル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド、

N - メチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエ
トキシ)ベンジル]ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ
)ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド、

N - (6 - { 2 - [4 - (2 , 2 - ジフルオロベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル
メチル)ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキ
シ}ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド、

2 - クロロ - N - (6 - { 2 - [4 - (4 - イソプロポキシベンジル) ピペラジン - 1 -
カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ}ピリジン - 3 - イル)
- N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド、

N - メチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエ
トキシ)ベンジル]ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ
)ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメトキシベンズアミド、

N - [6 - (2 - { 4 - [4 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ)ベンジル]ピペラジン -
1 - カルボニル} - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イ
ル] - N - メチル - 4 - トリフルオロメトキシベンズアミド、

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - イソプロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル]
- 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ}ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフ
ルオロメチルベンズアミド、

N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ)ベン
ジル]ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ)ピリジン -
3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド、

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - イソプロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル]
- 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ}ピリジン - 3 - イル) - N - メチル
- 4 - トリフルオロメトキシベンズアミド、

N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ)ベン
ジル]ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ)ピリジン -
3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド、

10

20

30

40

50

N - (6 - { 1 - メチル - 2 - [4 - (4 - プロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド、

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - イソプロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド、

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - ジフルオロメトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド、

N - [6 - (2 - { 4 - [4 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド、

N - [2 - (2 - { 4 - [4 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリミジン - 5 - イル] - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド、

及び、

N - (6 - { 1 - メチル - 2 - [4 - (4 - プロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド

からなる群から選ばれるヘテロ環化合物又はその塩を含有する請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

4 , N - ジメチル - N - [6 - (2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド、

3 , 4 - ジクロロ - N - (2 - { 2 - [4 - (4 - イソプロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリミジン - 5 - イル) - N - メチルベンゼンスルホンアミド、

N - [6 - (2 - { 4 - [(4 - メトキシベンジル) メチルアミノ] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドシュウ酸塩、

2 - クロロ - N - (6 - { 2 - [4 - (4 - イソプロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩、

N - [6 - (2 - { 4 - [4 - (2 - フルオロ - 1 - フルオロメチルエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - N - メチル - 4 - トリフルオロメトキシベンズアミド臭化水素酸塩

—

N - [6 - (2 - { 4 - [(E) - 3 - (4 - メトキシフェニル) アリル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドメタンスルホン酸塩、

N - (2 - { 2 - [4 - (4 - メトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリミジン - 5 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド、

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - ジフルオロメトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドマレイン酸塩、

N - (6 - { 2 - [4 - (6 - イソプロポキシピリジン - 3 - イルメチル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドマレイン酸塩、

10

20

30

40

50

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - イソプロピルベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 , 4 - ジメチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩、
N - メチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩、
N - (6 - { 2 - [4 - (4 - ジフルオロメトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメトキシベンズアミド臭化水素酸塩、
N - { 6 - [2 - (4 - イソブチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド、
N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [2 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) チアゾール - 5 - イルメチル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩、
4 - メトキシ - N - メチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド塩酸塩、
N - (6 - { 2 - [4 - (4 - メトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドマレイン酸塩、
N - (6 - { 2 - [4 - (4 - エトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩、
N - (6 - { 2 - [4 - (4 - エチルベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドシュウ酸塩、
N - (2 - { 2 - [4 - (4 - イソプロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリミジン - 5 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド塩酸塩、
N - (6 - { 1 - メチル - 2 - [4 - (4 - [1 , 2 , 3] チアアジアゾール - 4 - イルベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド、
N - [6 - (2 - { 4 - [4 - (2 - フルオロ - 1 - フルオロメチルエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩、
N - [6 - (2 - { 4 - [4 - (2 - フルオロ - 1 - フルオロメチルエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 2 - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド塩酸塩、
N - (6 - { 2 - [4 - (4 - シアノベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩、
N - (6 - { 2 - [4 - (4 - エトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドマレイン酸塩、
N - メチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (1 , 1 , 2 , 2 - テトラフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドマレイン酸塩、
N - (6 - { 2 - [4 - (5 - エトキシピリジン - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) -

10

20

30

40

50

N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドマレイン酸塩、
N - メチル - N - (6 - { 1 - メチル - 2 - [4 - (4 - プロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩、
N - (6 - { 2 - [4 - (4 - イソプロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩、
3 , 4 - ジクロロ - N - (6 - { 2 - [4 - (4 - イソプロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチルベンゼンスルホンアミド、
N - (6 - { 2 - [4 - (4 - イソプロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド、
N - (6 - { 2 - [4 - (2 , 2 - ジフルオロベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド塩酸塩、
N - { 6 - [2 - (4 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩、
N - (2 - { 2 - [4 - (4 - イソプロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリミジン - 5 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド塩酸塩、
N - { 6 - [2 - (4 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩、
N - (6 - { 2 - [4 - (4 - メトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドシュウ酸塩、
N - (6 - { 2 - [4 - (4 - エトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩、
N - (6 - { 2 - [4 - (4 - イソプロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドマレイン酸塩、
N - メチル - N - (6 - { 1 - メチル - 2 - [4 - (4 - プロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドマレイン酸塩、
N - (6 - { 2 - [4 - (4 - ジフルオロメトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩、
N - メチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド二臭化水素酸塩、
N - (6 - { 2 - [4 - (2 , 2 - ジフルオロベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドシュウ酸塩、
2 - クロロ - N - (6 - { 2 - [4 - (4 - イソプロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩、

10

20

30

40

50

N - メチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩、

N - [6 - (2 - { 4 - [4 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩、

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - イソプロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩、

N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩、

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - イソプロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩、

N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩、

N - (6 - { 1 - メチル - 2 - [4 - (4 - プロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩、

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - イソプロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩、

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - ジフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩、

N - [6 - (2 - { 4 - [4 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩、

N - [2 - (2 - { 4 - [4 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 5 - イル] - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド塩酸塩、

及び、

N - (6 - { 1 - メチル - 2 - [4 - (4 - プロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

からなる群から選ばれるヘテロ環化合物を含有する請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

現在、線維症と呼ばれる疾患には、まれな疾患を含むと130種以上存在するといわれており、斯かる線維症の代表的な疾患としては、例えば、肺線維症、肝線維症、糸球体硬化症等を挙げることができる。

【0003】

肺線維症とは、一般に、炎症反応によって肺胞構造が破壊され、その結果、線維芽細胞

10

20

30

40

50

の増殖と、コラーゲンを主とする細胞外マトリックスの過剰な増加とが起こり、肺が硬化する、肺泡領域の再構築病変のために、肺の機能が失われる疾患群をいう。

【0004】

また肝線維症とは、慢性ウイルス性肝炎、アルコール性肝障害等の種々の肝障害等の種々の肝障害による肝細胞の壊死のあと、その部位を補充するために細胞外マトリックスが増加し、肝線維化がおこる病態をいい、この病態の終末像としては、肝線維全体が萎縮し、硬化する肝硬変に至るものである。

【0005】

上記肝線維化を抑制するために、例えば、銅の代謝異常により銅が肝臓に蓄積されて発病するウイルキンソン病の治療薬として知られているペニシラミン、プロリン水酸化酵素阻害剤として検討されているルフィロニル(Lufironil)等の薬剤が使用されている。

10

【0006】

しかしながら、上記薬剤は、副作用等の面及び有効性の面から、肝線維化を防止する薬剤としては十分でない。そのため、現時点では、肝線維化等を代表とする線維症に有効な治療薬及び線維症の治療方法は、未だ確立されていないのが実情であり、線維化をきたす過程をいかに特異的に阻止するかということに研究の関心が集まっている。

【0007】

上述したように、肺組織や肝細胞において線維化をきたす過程では、コラーゲンを主とする細胞外マトリックスの過剰な増加が生じることが知られている。また肝細胞における細胞外マトリックスの増加は、主として類洞壁ディッセ(Disse)腔内でおこり、肝臓の間葉系細胞である伊藤細胞がその産生源の中心であることも知られている。

20

【0008】

従って、肝臓や肺等における線維化を抑制するには、細胞外マトリックス(すなわちコラーゲン)の過剰な増加を抑制することが重要である。

【0009】

特許文献1及び特許文献2には、ある種のピリジン誘導体が、特許文献3には、ある種のベンゼン誘導体が、コラーゲンの産生を抑制する効果を有し、線維症の疾患に有用であることが開示されている。

【0010】

しかしながら、依然としてコラーゲンの産生を抑制する効果が一段と優れ且つ副作用が少なく安全性に優れた化合物の開発が切望されている。

30

【0011】

一方、癌治療の分野においては、1940年代に、世界で初めてナイトロジェンマスタードが抗悪性腫瘍剤として臨床で使用されて以来、これまでに数々の制癌剤が開発されて来た。例えば、5-フルオロウラシルなどの代謝拮抗剤、アドリアマイシンなどの抗腫瘍抗生物質、シスプラチンなどの白金錯体、及びビンデシンなどの植物由来の制癌剤などが実際に臨床に供されている。

【0012】

しかしながら、これらの制癌剤は、正常細胞に対しても細胞毒性を示す為に、消化器障害、骨髄抑制、脱毛などの重篤な副作用を示す場合が多い。この副作用の為に使用できる範囲が限られ、しかも治療効果自体が部分的且つ短期的である場合が殆どである。

40

【0013】

更にこれら制癌剤に代る新たな制癌剤の開発も数多くなされているが、現在において満足できる結果は得られていない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0014】

【特許文献1】特表2002-507601号公報

【特許文献2】特開2001-89450号公報

50

【特許文献3】特開2001-89412号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0015】

本発明は、コラーゲンの産生を抑制する効果が著しく優れ、及び/又は、特に悪性腫瘍に対して優れた腫瘍治療効果を発現する新規化合物を含有する医薬組成物を提供することを課題とする。

【課題を解決するための手段】

【0016】

本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、下記一般式(1)で表されるヘテロ環化合物及びその塩が、コラーゲン産生を抑制する効果が格段と優れており、例えば肺線維症、肝線維症、糸球体硬化症等の線維症の予防及び治療剤として有用であるという知見を得た。また、本発明者らは、下記一般式(1)で表される化合物及びその塩が、優れた抗腫瘍効果を有しているという知見を得た。本発明は、斯かる知見に基づき完成されたものである。

10

【0017】

本発明は、下記一般式(1)で表されるヘテロ環化合物又はその塩を含有する医薬組成物を提供する。

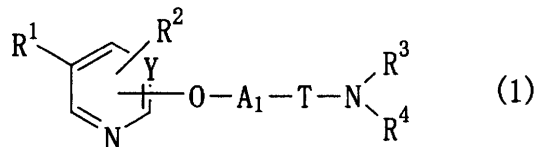
【0018】

一般式(1)

20

【0019】

【化1】



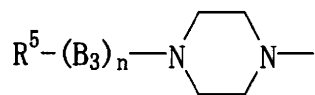
【0020】

[式中、 R^1 は、基 R^5-Z_1- 、基 $R^5-B-N(R^6)-$ 、基 $R^5-N(R^6)-B-$ 、基 $R^5-N(R^7)-$ 、基 $R^5-N(R^8)-CO-N(R^9)-$ 、基 $R^5-N(R^{10})-CS-N(R^{11})-$ 、基 $R^5-SO_2-N(R^{12})-$ 、基 R^5-CO-B_1- 、基 $R^5-B_2-CO-N(R^{12a})-$ 、基 $R^5-B_9-SO_2-N(R^{47})-$ 、基 $R^5-O-B_{10}-SO_2-N(R^{48})-$ 又は基

30

【0021】

【化2】



【0022】

を示す。

40

Z_1 は、低級アルキレン基又は低級アルケニレン基を示す。

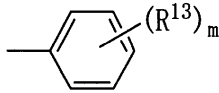
R^5 は、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を1~4個有する5~15員の単環、二項環又は三項環の飽和又は不飽和複素環基(該複素環上には、オキソ基;置換基としてハロゲン原子を有することのある低級アルコキシ基;置換基としてハロゲン原子を有することのある低級アルキル基;ハロゲン原子;低級アルキルスルホニル基;フェニル環上にハロゲン原子を有することのある低級アルキル基が置換していてもよいフェニル基;低級アルキルチオ基;ピロリル基;ベンゾイル基;低級アルカノイル基;低級アルコキシカルボニル基;低級アルキレンジオキシ基;ピリジル基;並びに置換基として低級アルキル基及び低級アルカノイル基なる群から選ばれた基を有することのあるアミノ基なる群から選ばれた基が1~3個置換していてもよい)、置換基としてハロゲン原子を有することのある低級ア

50

ルキル基、シクロアルキル基、ナフタレン環上に低級アルキル基、ハロゲン原子並びに置換基として低級アルキル基及び低級アルカノイル基なる群から選ばれた基を有することのあるアミノ基なる群から選ばれた基が1～3個置換していてもよいナフチル基又は基

【0023】

【化3】



【0024】

を示す。

R¹³は、水素原子、水酸基、カルボキシ基、ハロゲン原子、置換基としてハロゲン原子を有することのある低級アルキル基、置換基としてハロゲン原子もしくは低級アルコキシ基を有することのある低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基置換低級アルキル基、シアノ基、フェニル基、ニトロ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキレンジオキシ基、フェノキシ基、低級アルキル基を有することのあるピラゾリル基、オキサゾリル基、又はピロリル基を示す。mは、1～5の整数を示す。mが2～5を示す場合、2～5個のR¹³は、同一であってもよいし、異なってもよい。

R⁴⁷及びR⁴⁸は、各々水素原子又は低級アルキル基を示す。

R⁶は、水素原子、置換基として低級アルコキシ基を有することのある低級アルキル基、低級アルカノイル基、低級アルキルスルホニル基又はフェニル低級アルキル基を示す。

Bは、基-CO-又は低級アルキレン基を示す。

R⁷は、水素原子又は低級アルキル基を示す。

R⁸、R⁹、R¹⁰及びR¹¹は、各々水素原子又は低級アルキル基を示す。

R¹²及びR^{12a}は、各々水素原子又は低級アルキル基を示す。

B₁及びB₃は、各々低級アルキレン基を示す。

nは0又は1を示す。

B₂は、低級アルケニレン基を示す。

B₉は、低級アルキレン基又は低級アルケニレン基を示す。

B₁₀は、低級アルキレン基を示す。

R²は、水素原子又は低級アルキル基を示す。

Yは、CH又はNを示す。

A₁は、インドールジイル基及びインドリンジイル基なる群から選ばれた複素環を示す。該複素環は、1個以上の置換基を有していてもよい。

Tは、基-N(R¹⁴)-B₄-CO-、基-B₅-CO-又は基-CO-を示す。

R¹⁴は、水素原子、置換基としてハロゲン原子を有することある低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルカルボニル基、置換基としてハロゲン原子を有することのある低級アルカノイル基、低級アルケニル基、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ置換低級アルカノイル基又は低級アルキルスルホニル基を示す。

B₄は、低級アルキレン基を示す。

B₅は、低級アルケニレン基又は置換基として水酸基を有することのある低級アルキレン基を示す。

R³は、水素原子又はアルキル基(アルキル基上には、フェニル基、又は低級アルキル基を有していてもよいアミノ基が置換していてもよい)を示す。

R⁴は、(4-1)置換基として水酸基を有することのある低級アルキル基、(4-2)置換基として水酸基及び低級アルキル基なる群から選ばれた基を有することのあるシクロアルキル基、(4-3)フェニル環上に低級アルキル基；置換基としてハロゲン原子を有することのある低級アルコキシ基；ハロゲン原子；置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルコキシ基；水酸基置換低級アルキル基；フェニル低級アルキル基；低級アルキル基；置換基として低級アルキル基又は低級アルキルスルホニル基を有することのある

10

20

30

40

50

アミノ基；低級アルキルチオ基；シクロアルキル基；フェニルチオ基；アダマンチル基；フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるアニリノ基；低級アルコキシカルボニル基；ピロリジン環上に置換基としてオキソ基を有することのあるピロリジニル基；低級アルカノイルアミノ基；シアノ基；及びフェノキシ基なる群から選ばれた基が1～3個置換していてもよいフェニル基、(4-4)フェニル環上にハロゲン原子；置換基としてハロゲン原子を有することのある低級アルコキシ基；低級アルキル基；及び置換基として低級アルキル基又は低級アルコキシ低級アルキル基を有していてもよいテトラゾリル基なる群から選ばれた基が1～3個置換していてもよいフェニル低級アルキル基、(4-5)低級アルコキシカルボニル置換低級アルキル基、(4-6)テトラヒドロキノリン環上に置換基としてオキソ基、低級アルコキシ基及び低級アルキレンジオキシ基なる群から選ばれた基を1～3個有することのある1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル基、(4-7)シクロアルキル低級アルキル基、(4-8)ピリジル低級アルキル基、(4-9)置換基として低級アルキル基及び低級アルカノイル基なる群より選ばれた基を有することのあるアミノ基置換低級アルキル基、(4-10)ピロリジニル低級アルキル基、(4-11)フェニル低級アルケニル基、(4-12)フェニル環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるアニリノカルボニル低級アルキル基、(4-13)インドリル基、(4-14)ピペラジン環上に置換基として低級アルキル基及びフェニル環上に置換基として低級アルキレンジオキシ基を有することのあるフェニル低級アルキル基なる群から選ばれた基を有することのあるピペラジニル低級アルキル基、(4-15)置換基として低級アルキル基を有することのあるアミジノ低級アルキル基、(4-16)フルオレニル基、(4-17)カルバゾール環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるカルバゾリル基、(4-18)シアノ置換低級アルキル基又は(4-19)2, 3-ジヒドロベンゾ[d]イミダゾ[2, 1-b]チアゾリル基を示す。

R³とR⁴とは、これらが結合する窒素原子と共に、他の窒素原子もしくは硫黄原子を介し又は介することなく互いに結合して5～10員の飽和又は不飽和複素環、或いは基

【0025】

【化4】



【0026】

を形成してもよい。該飽和複素環は1個以上の置換基を有していてもよい。]

【0027】

R³とR⁴とで形成される飽和複素環上の置換基としては、例えば、下記(1)～(3)に示す基を挙げることができる。

(1)フェニル環上に置換基としてシアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、置換基としてハロゲン原子又は低級アルコキシ基を有することのある低級アルキル基、置換基としてハロゲン原子又はシクロアルキル基を有することのある低級アルコキシ基、水酸基、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノスルホニル基、低級アルキルアミノカルボニル基、置換基として低級アルキル基又は低級アルコキシ低級アルキル基を有することのあるテトラゾリル基、低級アルキニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、1, 2, 4-トリアゾリル基、イミダゾリル基、ピペリジニル基、チアジアゾリル基及び置換基としてハロゲン原子を有することのある低級アルキレンジオキシ基なる群から選ばれた基が1～3個置換していてもよいフェニル基を1～2個有する低級アルキル基、

(2)ピリジン環上に置換基として水酸基、置換基として水酸基を有することのある低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基及びシアノ基なる群から選ばれた基を1～3個有することのあるピリジル低級アルキル基、

(3)ピロール環上に置換基として低級アルキル基を1～3個有することのあるピロリル低級アルキル基、

(4)フェニル環上にシアノ基、低級アルコキシ基及び置換基として低級アルキルスルホニ

10

20

30

40

50

ル基を有することのあるアミノ基なる群から選ばれた基が置換していてもよいベンゾイル基、

(5)ピリミジニル基、

(6)ピラジニル基、

(7)置換基として低級アルキル基（低級アルキル基上にハロゲン原子が置換していてもよい）を有していてもよいピリジル基、

(8)低級アルコキシカルボニル基、

(9)置換基として水酸基及びハロゲン原子なる群より選ばれた基を有することのある低級アルキル基、

(10)フェニル環上にハロゲン原子、置換基としてハロゲン原子を有することのある低級アルキル基及びシアノ基なる群から選ばれた基が1～3個置換していてもよいフェニル基、

(11)置換基として低級アルコキシ基（低級アルコキシ基上にハロゲン原子が置換していてもよい）を有していてもよいフェノキシ基、

(12)基 - (B₆CO) t - N (R¹⁵) R¹⁶（ここで、B₆は、低級アルキレン基を示す。tは、0又は1を示す。R¹⁵及びR¹⁶は、同一又は異なって、水素原子；置換基としてハロゲン原子を有することのある低級アルカノイル基、低級アルキル基、フェニル環上に低級アルコキシ基を有することのあるフェニル低級アルキル基、フェニル環上に低級アルコキシ基を有することのあるフェニル基又はピリジル基を示す。また、R¹⁵とR¹⁶とは、これらが結合する窒素原子と共に、他の窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく互いに結合して6員の飽和複素環を形成してもよく、更に、該複素環上には、低級アルキル基が1～3個置換していてもよい。）、

(13)キノリル低級アルキル基、

(14)チアゾール環上に置換基としてフェニル基（フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのある低級アルキル基が置換していてもよい）を有することのあるチアゾリル低級アルキル基、

(15)ベンズイミダゾール環上に置換基として低級アルキル基を1～3個有することのあるベンズイミダゾリル低級アルキル基、

(16)1, 2, 4 - オキサジアゾール環上に置換基としてオキソ基を有することのある1, 2, 4 - オキサジアゾリル低級アルキル基、

(17)シクロアルキル低級アルキル基、

(18)テトラヒドロピラニル基、

(19)チオフェン環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるチエニル低級アルキル基、

(20)水酸基、

(21)イミダゾール環上に置換基として低級アルキル基及びハロゲン原子なる群より選ばれた基を1～3個有していてもよいイミダゾリル低級アルキル基、

(22)ベンゾチエニル基、

(23)テトラヒドロキノリン環上に置換基としてオキソ基を有することのある1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリル基、

(24)イソキサゾール環上に置換基として低級アルキル基を1～3個有していてもよいイソキサゾリル低級アルキル基、

(25)イミダゾ [2 , 1 - b] チアゾリル低級アルキル基、

(26)3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン環上に置換基として低級アルキル基を有していてもよい3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジニル低級アルキル基、

(27)ピラゾール環上に置換基として低級アルキル基及びハロゲン原子なる群より選ばれた基を1～3個有していてもよいピラゾリル低級アルキル基、

(28)ジヒドロピリジン環上に置換基としてオキソ基を有することのあるジヒドロピリジル低級アルキル基、

(29)モルホリノ低級アルキル基、

10

20

30

40

50

(30)フェニル環上に置換基として低級アルコキシ基を有することのあるフェニル低級アルケニル基、

(31)ピリジルカルボニル基、及び

(32)N - オキシド基

上記(1)～(32)の各置換基は、複素環上に1～3個置換することができる。複素環上の置換基は、同一であってもよいし、異なってもよい。

【0028】

R³及びR⁴が、これらが結合する窒素原子と共に、他の窒素原子もしくは硫黄原子を介し又は介することなく互いに結合した5～10員の飽和又は不飽和複素環であって、該飽和複素環が、少なくとも1個の置換基を有していてもよいピペリジン環又は少なくとも1個の置換基を有していてもよいピペラジン環であることが好ましい。

10

【0029】

また、R³及びR⁴が、これらが結合する窒素原子と共に、他の窒素原子もしくは硫黄原子を介し又は介することなく互いに結合した5～10員の飽和複素環であって、飽和複素環は、1個のベンジル基が置換しており、さらにこのベンジル基には、ハロゲン原子を有することのある低級アルコキシ基；ハロゲン原子を有することのある低級アルキル基を有することのあるベンジル基が1個置換していることが好ましい。

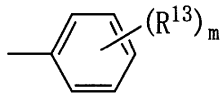
【0030】

また、R¹が、基R⁵ - SO₂ - N(R^{1 2}) - 又は基R⁵ - B - N(R⁶) - (式中、R⁵は、基

20

【0031】

【化5】



【0032】

を示す。

m、B、R^{1 3}、R^{1 2}及びR⁶は前記と同じ)

であることが好ましい。

【0033】

また、コラーゲンの産出を抑制するために用いられることが好ましい。

30

【0034】

コラーゲンの過剰な産出によって生じる線維化を伴う疾患を治療及び/又は予防するために用いられることが好ましい。

【0035】

線維化を伴う疾患が、肺線維症、肝線維症及び/又は糸球体硬化症であることが好ましい。

【0036】

また、腫瘍の治療及び/又は予防するために用いられることが好ましい。

【0037】

腫瘍が、悪性腫瘍であることが好ましい。

40

【0038】

悪性腫瘍が、固形腫、リンパ腫又は白血病であることが好ましい。

【0039】

悪性腫瘍が、星細胞腫、悪性の髄芽腫、胚細胞腫瘍、頭蓋咽頭腫及び上衣腫よりなる群から選ばれる少なくとも1種の小児の脳腫瘍；グリオーマ、神経膠腫、髄膜腫、下垂体腺腫及び神経鞘腫よりなる群から選ばれる少なくとも1種の成人の脳腫瘍；上顎洞癌、咽頭癌、喉頭癌、口腔癌、口唇癌、舌癌及び耳下腺癌よりなる群から選ばれる少なくとも1種の頭頸部癌；小細胞肺癌、非小細胞肺癌、胸腺腫及び中皮腫よりなる群から選ばれる少なくとも1種の胸部癌及び腫瘍；食道癌、肝臓癌、原発性肝癌、胆嚢癌、胆管癌、胃癌、大

50

腸癌、結腸癌、直腸癌、肛門癌、膵癌及び膵内分泌腫瘍よりなる群から選ばれる少なくとも1種の消化器癌及び腫瘍；陰茎癌、腎盂・尿管癌、腎細胞癌、精巣腫瘍、前立腺癌、膀胱癌、ウイルス腫瘍及び尿路上皮癌よりなる群から選ばれる少なくとも1種の泌尿器癌及び腫瘍；外陰癌、子宮頸部癌、子宮体部癌、子宮内膜癌、子宮肉腫、絨毛癌、膣癌、乳癌、卵巣癌及び卵巣胚細胞腫瘍よりなる群から選ばれる少なくとも1種の婦人科癌及び腫瘍；成人及び小児の軟部肉腫；骨肉腫及びユーイング腫瘍よりなる群から選ばれる少なくとも1種の骨の腫瘍；副腎皮質癌及び甲状腺癌よりなる群から選ばれる少なくとも1種の内分泌組織の癌及び腫瘍；悪性リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキン病、多発性骨髄腫、形質細胞性腫瘍、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、成人T細胞白血病リンパ腫、慢性骨髄性白血病及び慢性リンパ性白血病よりなる群から選ばれる少なくとも1種の悪性リンパ腫及び白血病；慢性骨髄増殖性疾患、悪性黒色腫、有棘細胞癌、基底細胞癌及び菌状息肉症よりなる群から選ばれる少なくとも1種の皮膚の癌及び腫瘍；上記腫瘍及び癌の転移巣であることが好ましい。

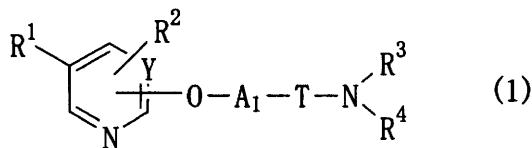
10

【0040】

本発明は、前記の一般式(1)

【0041】

【化6】



20

【0042】

で表されるヘテロ環化合物又はその塩の、医薬組成物としての使用を提供する。

【0043】

本明細書において示される各基は、具体的には次の通りである。

【0044】

低級アルキレン基としては、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、2-メチルトリメチレン、2,2-ジメチルエチレン、2,2-ジメチルトリメチレン、1-メチルトリメチレン、メチルメチレン、エチルメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキレン基を例示できる。

30

【0045】

低級アルケニレン基としては、例えば、ビニレン、1-プロペニレン、1-メチル-1-プロペニレン、2-メチル-1-プロペニレン、2-プロペニレン、2-ブテニレン、1-ブテニレン、3-ブテニレン、2-ペンテニレン、1-ペンテニレン、3-ペンテニレン、4-ペンテニレン、1,3-ブタジエニレン、1,3-ペンタジエニレン、2-ペンテン-4-イニレン、2-ヘキセニレン、1-ヘキセニレン、5-ヘキセニレン、3-ヘキセニレン、4-ヘキセニレン、3,3-ジメチル-1-プロペニレン、2-エチル-1-プロペニレン、1,3,5-ヘキサトリエニレン、1,3-ヘキサジエニレン、1,4-ヘキサジエニレン基等の二重結合を1~3個有する炭素数2~6の直鎖又は分枝鎖状アルケニレン基を例示できる。

40

【0046】

窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を1~4個有する5~15員の単環、二項環又は三項環の飽和又は不飽和複素環基としては、例えば、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ピリジル、1,2,5,6-テトラヒドロピリジル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,5-トリアゾリル、チアゾリジニル、1,2,3,4-テトラゾリル、チエニル、キノリル、1,4-ジヒドロキノリル、ベンゾチアゾリル、ピラジル、ピリミジル、ピリダジル、2H-ピロリル、ピロリル、1,3,4-オキサジアゾリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフリル、フラザニル、カルボスチリル、3,4-ジヒドロカルボスチリル、1,2,3,4-テトラヒドロキノ

50

リル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、イミダゾリジニル、イソキノリル、キナゾリジニル、キノキサリニル、シンノリニル、フタラジニル、カルバゾイル、アクリジニル、クロマニル、イソインドリニル、イソクロマニル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピラゾリジニル、フェノチアジニル、ベンゾフリル、2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] フリル、ベンゾチエニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、4 H - クロメニル、1 H - インダゾリル、フェナジニル、キサントニル、チアントレニル、2 - イミダゾリニル、2 - ピロリニル、フリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリジニル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラニル、2 - チアゾリニル、2 - ピラゾリニル、キヌクリジニル、1, 4 - ベンゾオキサジニル、3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジニル、3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジニル、1, 4 - ベンゾチアジニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリニル、1, 3 - ジチア - 2, 4 - ジヒドロナフタレニル、フェナントリジニル、1, 4 - ジチアナフタレニル、ジベンズ [b, e] アゼピン、6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ジベンズ [b, e] アゼピン、イミダゾ [2, 1 - b] チアゾリル基等が挙げられる。

10

【 0 0 4 7 】

ハロゲン原子としては、弗素原子、塩素原子、臭素原子及び沃素原子が挙げられる。

【 0 0 4 8 】

低級アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2, 2 - ジメチルプロピル、1 - エチルプロピル、ブチル、イソブチル、tert - ブチル、イソペンチル、ペンチル、ヘキシル基等の炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を挙げることができる。

20

【 0 0 4 9 】

置換基としてハロゲン原子を有することのある低級アルキル基としては、前記低級アルキル基に加えて、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、クロロメチル、プロモメチル、フルオロメチル、ヨードメチル、ジフルオロメチル、ジプロモメチル、ジクロロメチル、2 - クロロエチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、2, 2, 2 - トリクロロエチル、3 - クロロプロピル、2, 3 - ジクロロプロピル、4, 4, 4 - トリクロロブチル、4 - フルオロブチル、5 - クロロペンチル、3 - クロロ - 2 - メチルプロピル、5 - プロモヘキシル、5, 6 - ジプロモヘキシル基等の置換基としてハロゲン原子を 1 ~ 3 個有することのある炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を例示できる。

30

【 0 0 5 0 】

低級アルコキシ基としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロボキシ、イソプロボキシ、ブトキシ、tert - ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ基等の炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基を挙げることができる。

【 0 0 5 1 】

置換基としてハロゲン原子もしくは低級アルコキシ基を有することのある低級アルコキシ基としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロボキシ、イソプロボキシ、ブトキシ、tert - ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、クロロメトキシ、プロモメトキシ、フルオロメトキシ、ヨードメトキシ、ジフルオロメトキシ、ジプロモメトキシ、2 - クロロエトキシ、2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ、2, 2, 2 - トリクロロエトキシ、3 - クロロプロボキシ、2, 3 - ジクロロプロボキシ、4, 4, 4 - トリクロロブトキシ、4 - フルオロブトキシ、5 - クロロペンチルオキシ、3 - クロロ - 2 - メチルプロボキシ、6 - プロモヘキシルオキシ、5, 6 - ジクロロヘキシルオキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、プロボキシメトキシ、ブトキシメトキシ、tert - ブトキシメトキシ、ペンチルオキシメトキシ、ヘキシルオキシメトキシ、1 - メトキシエトキシ、2 - メトキシエトキシ、1 - エトキシエトキシ、2 - エトキシエトキシ、2 - プロボキシエトキシ、1 - メトキシプロボキシ、2 - メトキシプロボキシ、3 - エトキシプロボキシ、4 - メトキシブトキシ、4 - エトキシブトキシ、5 - メトキシペンチルオキシ、3 - イソプロボキシプロボキシ、6 - メトキシヘキシ

40

50

ルオキシ、6-エトキシヘキシルオキシ基等の置換基としてハロゲン原子もしくは炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基を1~3個有することのある炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基を例示できる。

【0052】

置換基として低級アルコキシ基を有することのある低級アルキル基としては、例えば、前記低級アルキル基に加えて、メトキシメチル、1-エトキシエチル、2-メトキシエチル、2-プロポキシエチル、3-イソプロポキシプロピル、4-ブトキシブチル、5-ペンチルオキシペンチル、6-ヘキシルオキシヘキシル、1,1-ジメチル-2-メトキシエチル、2-メチル-3-エトキシプロピル、3-メトキシプロピル基等の置換基として炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基を有することのある炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を挙げることができる。

10

【0053】

低級アルカノイル基としては、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、tert-ブチルカルボニル、ヘキサノイル基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルカノイル基が挙げられる。

【0054】

低級アルキルスルホニル基としては、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニル基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキルスルホニル基を挙げることができる。

20

【0055】

フェニル低級アルキル基としては、例えば、ベンジル、2-フェニルエチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、6-フェニルヘキシル、1,1-ジメチル-2-フェニルエチル、2-メチル-3-フェニルプロピル基等のアルキル部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるフェニルアルキル基を挙げることができる。

【0056】

A₁で示されるインドールジイル基としては、例えば、インドール-(1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 2,7-, 3,4-, 3,5-, 3,6-, 3,7-, 4,5-, 4,6-, 4,7-, 5,6-, 5,7-又は6,7-)ジイル基が挙げられる。

30

【0057】

A₁で示されるインドリンジイル基としては、例えば、インドリン-(1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 2,7-, 3,4-, 3,5-, 3,6-, 3,7-, 4,5-, 4,6-, 4,7-, 5,6-, 5,7-又は6,7-)ジイル基が挙げられる。

【0058】

A₁で示される複素環上に置換する置換基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、イソペンチル、ペンチル、ヘキシル、メトキシメチル、1-エトキシエチル、2-メトキシエチル、2-プロポキシエチル、3-イソプロポキシプロピル、4-ブトキシブチル、5-ペンチルオキシペンチル、6-ヘキシルオキシヘキシル、1,1-ジメチル-2-メトキシエチル、2-メチル-3-エトキシプロピル、3-メトキシプロピル基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基を1~3個有することのある炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基又はオキソ基を挙げることができる。これらの置換基は、上記複素環上に1~4個有していてもよい。更にこれらの置換基が2個以上置換する場合には、これらの置換基は同一であっても異なってもよい。

40

【0059】

シクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シ

50

クロウンデシル、シクロドデシル、シクロトリデシル、シクロテトラデシル、シクロペンタデシル、シクロヘキサデシル基等の炭素数3～16のシクロアルキル基を挙げることができる。

【0060】

シクロアルキルカルボニル基としては、例えばシクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘプチルカルボニル、シクロオクチルカルボニル、シクロノニルカルボニル、シクロデシルカルボニル、シクロウンデシルカルボニル、シクロドデシルカルボニル、シクロトリデシルカルボニル、シクロテトラデシルカルボニル、シクロペンタデシルカルボニル、シクロヘキサデシルカルボニル基等のシクロアルキル部分が炭素数3～16のシクロアルキル基であるシクロアルキルカルボニル基を挙げることができる。

10

【0061】

ナフタレン環上に低級アルキル基、ハロゲン原子並びに置換基として低級アルキル基及び低級アルカノイル基なる群から選ばれた基を有することのあるアミノ基なる群から選ばれた基が1～3個置換していてもよいナフチル基としては、例えば、(1-又は2-)ナフチル、1-メチル-(2-、3-、4-、5-、6-、7-又は8-)ナフチル、2-エチル-(1-、3-、4-、5-、6-、7-又は8-)ナフチル、3-n-プロピル-(1-、2-、4-、5-、6-、7-又は8-)ナフチル、4-n-ブチル-(1-、2-、3-、5-、6-、7-又は8-)ナフチル、4-メチル-(1-、2-、3-、5-、6-、7-又は8-)ナフチル、5-n-ペンチル-(1-、2-、3-、4-、6-、7-又は8-)ナフチル、6-n-ヘキシル-(1-、2-、3-、4-、5-、7-又は8-)ナフチル、1,7-ジメチル-(2-、3-、4-、5-、6-又は8-)ナフチル、1,2,8-トリメチル-(3-、4-、5-、6-又は7-)ナフチル、1-ジメチルアミノ-(2-、3-、4-、5-、6-、7-又は8-)ナフチル、2-ジメチルアミノ-(1-、3-、4-、5-、6-、7-又は8-)ナフチル、3-メチルアミノ-(1-、2-、4-、5-、6-、7-又は8-)ナフチル、5-アミノ-(1-、2-、3-、4-、6-、7-又は8-)ナフチル、5-ジメチルアミノ-(1-、2-、3-、4-、6-、7-又は8-)ナフチル、4-(N-メチル-N-エチルアミノ)-(1-、2-、3-、5-、6-、7-又は8-)ナフチル、1-メチル-2-ジメチルアミノ-(3-、4-、5-、6-、7-又は8-)ナフチル、1-クロロ-(2-、3-、4-、5-、6-、7-又は8-)ナフチル、1-アセチルアミノ-(2-、3-、4-、5-、6-、7-又は8-)ナフチル基等のナフタレン環上に置換基として炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基、ハロゲン原子並びに置換基として炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基及び炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルカノイル基なる群から選ばれた基を1～2個有することのあるアミノ基なる群から選ばれた基を1～3個有していてもよいナフチル基を例示できる。

20

30

【0062】

置換基としてハロゲン原子を有することのある低級アルカノイル基としては、例えば前記低級アルカノイル基に加えて、2,2,2-トリフルオロアセチル、2,2,2-トリクロロアセチル、2-クロロアセチル、2-ブromoアセチル、2-フルオロアセチル、2-ヨードアセチル、2,2-ジフルオロアセチル、2,2-ジブromoアセチル、3,3,3-トリフルオロプロピオニル、3,3,3-トリクロロプロピオニル、3-クロロプロピオニル、2,3-ジクロロプロピオニル、4,4,4-トリクロロブチリル、4-フルオロブチリル、5-クロロペンタノイル、3-クロロ-2-メチルプロピオニル、6-ブromoヘキサノイル、5,6-ジブromoヘキサノイル基等の置換基としてハロゲン原子を1～3個有することのある炭素数2～6の直鎖又は分枝鎖状アルカノイル基を例示できる。

40

【0063】

低級アルケニル基としては、例えば、ビニル、1-プロペニル、1-メチル-1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、2-プロペニル、2-ブテニル、1-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、1-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、1

50

、3 - ブタジエニル、1, 3 - ペンタジエニル、2 - ペンテン - 4 - イニル、2 - ヘキセニル、1 - ヘキセニル、5 - ヘキセニル、3 - ヘキセニル、4 - ヘキセニル、3, 3 - ジメチル - 1 - プロペニル、2 - エチル - 1 - プロペニル、1, 3, 5 - ヘキサトリエニル、1, 3 - ヘキサジエニル、1, 4 - ヘキサジエニル基等の二重結合を1 ~ 3個有する炭素数2 ~ 6の直鎖又は分枝鎖状アルケニル基を例示できる。

【0064】

置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ置換低級アルカノイル基としては、例えば、アミノアセチル、2 - アミノプロピオニル、3 - アミノプロピオニル、4 - アミノブチリル、5 - アミノペンタノイル、6 - アミノヘキサノイル、2, 2 - ジメチル - 3 - アミノプロピオニル、2 - メチル - 3 - アミノプロピオニル、メチルアミノアセチル、2 - エチルアミノプロピオニル、3 - プロピルアミノプロピオニル、3 - イソプロピルアミノプロピオニル、4 - ブチルアミノブチリル、5 - ペンチルアミノペンタノイル、6 - ヘキシルアミノヘキサノイル、ジメチルアミノアセチル、3 - ジイソプロピルアミノプロピオニル、(N - エチル - N - プロピルアミノ)アセチル、2 - (N - メチル - N - ヘキシルアミノ)アセチル基等の置換基として炭素数1 ~ 6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を1 ~ 2個有することのあるアミノ基が置換した炭素数2 ~ 6の直鎖又は分枝鎖状アルカノイル基を例示できる。

【0065】

置換基として水酸基を有することのある低級アルキレン基としては、例えば、前記低級アルキレン基に加えて、1 - ヒドロキシメチレン、1 - ヒドロキシエチレン、2 - ヒドロキシトリメチレン、1 - ヒドロキシトリメチレン、1 - ヒドロキシ - 2 - メチルトリメチレン、1 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチルトリメチレン、3 - ヒドロキシ - 1 - メチルトリメチレン、2 - ヒドロキシ - 1 - メチルトリメチレン、1 - ヒドロキシメチルメチレン、ヒドロキシメチルメチレン、2 - ヒドロキシメチルトリメチレン、2 - ヒドロキシメチル - 2 - メチルトリメチレン、(2 - ヒドロキシエチル)メチレン、(1 - ヒドロキシエチル)メチレン、2 - ヒドロキシテトラメチレン、1 - ヒドロキシテトラメチレン、3 - ヒドロキシペンタメチレン、2 - ヒドロキシペンタメチレン、1 - ヒドロキシペンタメチレン、3 - ヒドロキシヘキサメチレン、2 - ヒドロキシヘキサメチレン、1 - ヒドロキシヘキサメチレン、1, 2 - ジヒドロキシトリメチレン、2, 2, 4 - トリヒドロキシテトラメチレン、1, 2, 6 - トリヒドロキシヘキサメチレン、3, 4, 5 - トリヒドロキシペンタメチレン基等の置換基として水酸基を1 ~ 3個有することのある炭素数1 ~ 6の直鎖又は分枝鎖状アルキレン基を例示できる。

【0066】

アルキル基(アルキル基上には、フェニル基、又は低級アルキル基を有していてもよいアミノ基が置換していてもよい)としては、置換基としてフェニル基又はアミノ基を1 ~ 3個、好ましくは1個有していてもよい前記例示の低級アルキル基を挙げることができる。ここで、当該アミノ基は、前記例示の低級アルキル基を1 ~ 2個有していてもよい。具体的には、このようなアルキル基(アルキル基上には、フェニル基、又は低級アルキル基を有していてもよいアミノ基が置換していてもよい)には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2, 2 - ジメチルプロピル、1 - エチルプロピル、ブチル、イソブチル、tert - ブチル、イソペンチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デカニル、ウンデカニル、ドデカニル、トリデカニル、テトラデカニル、ペンタデカニル、ヘキサデカニル、ヘプタデカニル、オクタデカニル、ノナデカニル、イコサニル、ベンジル、2 - フェニルエチル、1 - フェニルエチル、3 - フェニルプロピル、4 - フェニルブチル、5 - フェニルペンチル、6 - フェニルヘキシル、7 - フェニルヘプチル、8 - フェニルオクチル、9 - フェニルノニル、10 - フェニルデカニル、11 - フェニルウンデカニル、12 - フェニルドデカニル、13 - フェニルトリデカニル、14 - フェニルテトラデカニル、15 - フェニルペンタデカニル、16 - フェニルヘキサデカニル、17 - フェニルヘプタデカニル、18 - フェニルオクタデカニル、19 - フェニルノナデカニル、20 - フェニルイコサニル、1, 1 - ジメチル - 2 - フェニルエチル、2 - メチル - 3 -

10

20

30

40

50

フェニルプロピル、2 - アミノエチル、1 - アミノエチル、3 - アミノプロピル、4 - アミノブチル、5 - アミノペンチル、6 - アミノヘキシル、7 - アミノヘプチル、8 - アミノオクチル、9 - アミノノニル、10 - アミノデカニル、11 - アミノウンデカニル、12 - アミノドデカニル、13 - アミノトリデカニル、14 - アミノテトラデカニル、15 - アミノペンタデカニル、16 - アミノヘキサデカニル、17 - アミノヘプタデカニル、18 - アミノオクタデカニル、19 - アミノノナデカニル、20 - アミノイコサニル、1, 1 - ジメチル - 2 - アミノエチル、2 - メチル - 3 - アミノプロピル、N - メチルアミノメチル、2 - (N - メチルアミノ)エチル、3 - (N - メチルアミノ)プロピル、4 - (N - エチルアミノ)ベンジル、5 - (N - メチルアミノ)ペンチル、6 - (N - プロピルアミノ)ヘキシル、3 - (N, N - ジメチルアミノ)プロピル、3 - (N, N - ジエチルアミノ)プロピル等が含まれる。

10

【0067】

置換基として水酸基を有することのある低級アルキル基としては、例えば、前記低級アルキル基に加えて、ヒドロキシメチル、2 - ヒドロキシエチル、1 - ヒドロキシエチル、3 - ヒドロキシプロピル、2, 3 - ジヒドロキシプロピル、4 - ヒドロキシブチル、1, 1 - ジメチル - 2 - ヒドロキシエチル、5, 5, 4 - トリヒドロキシペンチル、5 - ヒドロキシペンチル、6 - ヒドロキシヘキシル、1 - ヒドロキシイソプロピル、2 - メチル - 3 - ヒドロキシプロピル基等の置換基として水酸基を1 ~ 3個有することのある炭素数1 ~ 6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を例示できる。

【0068】

20

置換基として水酸基及び低級アルキル基なる群から選ばれた基を有することのあるシクロアルキル基としては、例えば、前記シクロアルキル基に加えて、2 - ヒドロキシシクロプロピル、3 - ヒドロキシシクロブチル、3 - ヒドロキシシクロペンチル、2 - ヒドロキシシクロヘキシル、4 - ヒドロキシシクロヘキシル、3 - ヒドロキシシクロヘプチル、4 - ヒドロキシシクロオクチル、5 - ヒドロキシシクロノニル、3 - ヒドロキシシクロデシル、4 - ヒドロキシシクロウンデシル、5 - ヒドロキシシクロドデシル、6 - ヒドロキシシクロトリデシル、7 - ヒドロキシシクロテトラデシル、6 - ヒドロキシシクロペンタデシル、8 - ヒドロキシシクロヘキサデシル、2, 4 - ジヒドロキシシクロヘキシル、2, 4, 6 - トリヒドロキシシクロヘキシル、1 - メチルシクロペンチル、2 - エチルシクロプロピル、3 - n - プロピルシクロブチル、2 - n - ブチルシクロヘキシル、4 - n - ペンチルシクロヘプチル、4 - n - ヘキシルシクロオクチル、2, 3 - ジメチルシクロヘキシル、2, 3, 4 - トリメチルシクロヘキシル、2 - メチル - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル基等の置換基として水酸基及び炭素数1 ~ 6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基なる群から選ばれる基を1 ~ 3個有することのある炭素数3 ~ 16のシクロアルキル基を挙げることができる。

30

【0069】

置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルコキシ基としては、例えば、アミノメトキシ、2 - アミノエトキシ、1 - アミノエトキシ、3 - アミノプロボキシ、4 - アミノプトキシ、5 - アミノペンチルオキシ、6 - アミノヘキシルオキシ、1, 1 - ジメチル - 2 - アミノエトキシ、2 - メチル - 3 - アミノプロボキシ、メチルアミノメトキシ、1 - エチルアミノエトキシ、2 - プロピルアミノエトキシ、3 - イソプロピルアミノプロボキシ、4 - ブチルアミノプトキシ、5 - ペンチルアミノペンチルオキシ、6 - ヘキシルアミノヘキシルオキシ、ジメチルアミノメトキシ、2 - ジエチルアミノエトキシ、2 - ジイソプロピルアミノエトキシ、(N - エチル - N - プロピルアミノ)メトキシ、2 - (N - メチル - N - ヘキシルアミノ)エトキシ基等の置換基として炭素数1 ~ 6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を1 ~ 2個有することのあるアミノ基が置換した炭素数1 ~ 6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基を例示できる。

40

【0070】

水酸基置換低級アルキル基としては、例えば、ヒドロキシメチル、1 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシエチル、3 - ヒドロキシプロピル、2, 3 - ジヒドロキシプロピル、

50

4 - ヒドロキシブチル、1, 1 - ジメチル - 2 - ヒドロキシエチル、5, 5, 4 - トリヒドロキシペンチル、5 - ヒドロキシペンチル、6 - ヒドロキシヘキシル、1 - ヒドロキシイソプロピル、2 - メチル - 3 - ヒドロキシプロピル基等の置換基として水酸基を1 ~ 3個有する炭素数1 ~ 6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を例示できる。

【0071】

低級アルキニル基としては、例えば、エチニル、2 - プロピニル、2 - ブチニル、3 - ブチニル、1 - メチル - 2 - プロピニル、2 - ペンチニル、2 - ヘキシニル基等の炭素数2 ~ 6の直鎖又は分枝鎖状アルキニル基を例示できる。

【0072】

置換基として低級アルキル基又は低級アルキルスルホニル基を有することのあるアミノ基としては、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、tert - ブチルアミノ、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジペンチルアミノ、ジヘキシルアミノ、N - メチル - N - エチルアミノ、N - エチル - N - プロピルアミノ、N - メチル - N - ブチルアミノ、N - メチル - N - ヘキシルアミノ、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノ、イソプロピルスルホニルアミノ、ブチルスルホニルアミノ、tert - ブチルスルホニルアミノ、ペンチルスルホニルアミノ、ヘキシルスルホニルアミノ、ジメチルスルホニルアミノ、ジエチルスルホニルアミノ、ジプロピルスルホニルアミノ、ジブチルスルホニルアミノ、ジペンチルスルホニルアミノ、ジヘキシルスルホニルアミノ、N - メチルスルホニル - N - エチルスルホニルアミノ、N - エチルスルホニル - N - プロピルスルホニルアミノ、N - メチルスルホニル - N - ブチルスルホニルアミノ、N - メチルスルホニル - N - ヘキシルスルホニルアミノ基等の置換基として炭素数1 ~ 6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基又は炭素数1 ~ 6の直鎖又は分枝鎖状アルキルスルホニル基を1 ~ 2個有することのあるアミノ基を例示できる。

【0073】

低級アルキルチオ基としては、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、tert - ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ基等の炭素数1 ~ 6の直鎖又は分枝鎖状アルキルチオ基を挙げることができる。

【0074】

フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるアニリノ基としては、例えば、アニリノ、2 - フルオロアニリノ、3 - フルオロアニリノ、4 - フルオロアニリノ、2 - プロモアニリノ、3 - プロモアニリノ、4 - プロモアニリノ、2 - ヨードアニリノ、3 - ヨードアニリノ、4 - ヨードアニリノ、2, 3 - ジプロモアニリノ、2, 4 - ジヨードアニリノ、2, 5 - ジフルオロアニリノ、2, 6 - ジクロロアニリノ、2, 4, 6 - トリクロロアニリノ、2, 6 - ジフルオロアニリノ、3, 5 - ジフルオロアニリノ、2, 6 - ジフルオロアニリノ、2 - クロロアニリノ、3 - クロロアニリノ、4 - クロロアニリノ、2, 3 - ジクロロアニリノ、2, 4 - ジクロロアニリノ、2, 5 - ジクロロアニリノ、3, 4 - ジクロロアニリノ、2, 6 - ジクロロアニリノ、3, 5 - ジクロロアニリノ、2, 4, 6 - トリフルオロアニリノ、2, 4 - ジフルオロアニリノ、3, 4 - ジフルオロアニリノ基等のフェニル環上に置換基としてハロゲン原子を1 ~ 3個有することのあるアニリノ基を例示できる。

【0075】

低級アルコキシカルボニル基としては、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、tert - ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル基等の炭素数1 ~ 6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシカルボニル基を挙げることができる。

【0076】

ピロリジン環上に置換基としてオキソ基を有することのあるピロリジニル基としては、例えば、(1 -、2 - 又は3 -)ピロリジニル、2 - オキソ - (1 -、3 -、4 - 又は5 -)ピロリジニル、3 - オキソ - (1 -、2 -、4 - 又は5 -)ピロリジニル、2, 3 -

10

20

30

40

50

ジオキソ - (1 - 、 4 - 又は 5 -) ピロリジニル、 2 , 5 - ジオキソ - (1 - 、 3 - 又は 4 -) ピロリジニル基等のピロリジン環上に置換基としてオキソ基を 1 ~ 2 個有することのあるピロリジニル基を例示できる。

【 0 0 7 7 】

低級アルカノイルアミノ基としては、例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、ペンタノイルアミノ、2 - メチルプロピオニルアミノ、ヘキサノイルアミノ基等の炭素数 2 ~ 6 の直鎖又は分枝鎖状アルカノイルアミノ基を例示できる。

【 0 0 7 8 】

フェニル環上に低級アルキル基；置換基としてハロゲン原子を有することのある低級アルコキシ基；ハロゲン原子；置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルコキシ基；水酸基置換低級アルキル基；フェニル低級アルキル基；低級アルキニル基；置換基として低級アルキル基又は低級アルキルスルホニル基を有することのあるアミノ基；低級アルキルチオ基；シクロアルキル基；フェニルチオ基；アダマンチル基；フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるアニリノ基；低級アルコキシカルボニル基；ピロリジン環上に置換基としてオキソ基を有することのあるピロリジニル基；低級アルカノイルアミノ基；シアノ基；及びフェノキシ基なる群から選ばれた基が 1 ~ 3 個置換していてもよいフェニル基としては、例えば、フェニル、2 - メチルフェニル、3 - メチルフェニル、4 - メチルフェニル、2 - エチルフェニル、3 - エチルフェニル、4 - エチルフェニル、2 - イソプロピルフェニル、4 - イソプロピルフェニル、3 - ブチルフェニル、4 - ペンチルフェニル、4 - ヘキシルフェニル、3 , 4 - ジメチルフェニル、3 , 4 - ジエチルフェニル、2 , 4 - ジメチルフェニル、2 , 5 - ジメチルフェニル、2 , 6 - ジメチルフェニル、3 , 4 , 5 - トリメチルフェニル、2 - メトキシフェニル、3 - メトキシフェニル、4 - メトキシフェニル、2 - エトキシフェニル、3 - エトキシフェニル、4 - エトキシフェニル、4 - イソプロポキシフェニル、3 - ブトキシフェニル、4 - ペンチルオキシフェニル、4 - ヘキシルオキシフェニル、3 , 4 - ジメトキシフェニル、3 , 4 - ジエトキシフェニル、2 , 4 - ジメトキシフェニル、2 , 5 - ジメトキシフェニル、2 , 6 - ジメトキシフェニル、3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル、2 - トリフルオロメトキシフェニル、3 - トリフルオロメトキシフェニル、4 - トリフルオロメトキシフェニル、2 - (ブロモメトキシ) フェニル、3 - (2 - クロロエトキシ) フェニル、4 - (2 , 3 - ジクロロプロポキシ) フェニル、4 - (4 - フルオロプロキシ) フェニル、3 - (5 - クロロペンチルオキシ) フェニル、4 - (5 - ブロモヘキシルオキシ) フェニル、4 - (5 , 6 - ジブロモヘキシルオキシ) フェニル、3 , 4 - ジ (トリフルオロメトキシ) フェニル、3 , 4 - ジ (4 , 4 , 4 - トリクロロプロキシ) フェニル、2 , 4 - ジ (3 - クロロ - 2 - メトキシプロピル) フェニル、2 , 5 - ジ (3 - クロロプロポキシ) フェニル、2 , 6 - ジ (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル、3 , 4 , 5 - トリ (トリフルオロメトキシ) フェニル、4 - (2 , 2 , 2 - トリクロロエトキシ) フェニル、2 - メチル - 4 - トリフルオロメトキシフェニル、3 - エチル - 4 - トリクロロメトキシフェニル、2 - メトキシ - 4 - トリフルオロメトキシフェニル、3 - エトキシ - 4 - トリクロロメトキシフェニル、2 - メチル - 3 - トリフルオロメトキシ - 4 - トリフルオロメトキシフェニル、2 - フェノキシフェニル、3 - フェノキシフェニル、4 - フェノキシフェニル、2 , 3 - ジフェノキシフェニル、3 , 4 - ジフェノキシフェニル、2 , 6 - ジフェノキシフェニル、3 , 4 , 5 - トリフェノキシフェニル、2 - メチル - 4 - フェノキシフェニル、3 - エチル - 4 - フェノキシフェニル、2 - メトキシ - 4 - フェノキシフェニル、3 - エトキシ - 4 - フェノキシフェニル、2 - メチル - 3 - フェノキシ - 4 - トリフルオロメトキシフェニル、2 - クロロフェニル、3 - クロロフェニル、4 - クロロフェニル、2 , 3 - ジクロロフェニル、2 , 4 - ジクロロフェニル、2 , 5 - ジクロロフェニル、3 , 4 - ジクロロフェニル、2 , 6 - ジクロロフェニル、3 , 5 - ジクロロフェニル、2 , 4 , 6 - トリクロロフェニル、2 - フルオロフェニル、3 - フルオロフェニル、4 - フルオロフェニル、2 , 5 - ジフルオロフェニル、2 , 4 - ジフルオロフェニル、3 , 4 - ジフルオロフェニル、3 , 5 - ジフルオロフェニル、2 , 6 - ジフルオロフェニル

10

20

30

40

50

、 2 , 4 , 6 - トリフルオロフェニル、 2 - ブロモフェニル、 3 - ブロモフェニル、 4 - ブロモフェニル、 2 - ヨードフェニル、 3 - ヨードフェニル、 4 - ヨードフェニル、 2 , 3 - ジブロモフェニル、 2 , 4 - ジヨードフェニル、 4 - メチルチオフェニル、 4 - シクロヘキシルフェニル、 4 - クロロ - 2 - アニリノフェニル、 2 - (4 - クロロアニリノ) - 5 - エトキシカルボニルフェニル、 4 - [2 - (N , N - ジエチルアミノ) エトキシ] フェニル、 4 - (2 - オキソ - 1 - ピロリジニル) フェニル、 4 - メチルアミノフェニル、 4 - メチルスルホニルアミノフェニル、 4 - (2 - ヒドロキシエチル) フェニル、 4 - ベンジルフェニル、 4 - エチニルフェニル、 4 - フェニルチオフェニル、 4 - (1 - アダマンチル) フェニル、 5 - アセチルアミノ - 2 - クロロフェニル、 2 - プロパノイルアミノフェニル、 3 - シアノフェニル、 2 - シアノフェニル、 4 - シアノフェニル、 3 , 4 - ジシアノフェニル、 3 , 4 , 5 - トリシアノフェニル基等のフェニル環上に炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分枝鎖状アルキル基、ハロゲン原子を 1 ~ 3 個有することのある炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基、ハロゲン原子、アルコキシ部分が炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基であり、置換基として炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を 1 ~ 2 個有することのあるアミノアルコキシ基、置換基として水酸基を 1 ~ 3 個有することのある炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分枝鎖状アルキル基、アルキル部分が炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるフェニルアルキル基、炭素数 2 ~ 6 の直鎖又は分枝鎖状アルキル基、置換基として炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分枝鎖状アルキル基又は炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分枝鎖状アルキルスルホニル基を 1 ~ 2 個有することのあるアミノ基、炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分枝鎖状アルキルチオ基、炭素数 3 ~ 16 のシクロアルキル基、フェニルチオ基、アダマンチル基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を 1 ~ 3 個有することのあるアニリノ基、炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分枝鎖状アルコキシカルボニル基、ピロリジン環上に置換基としてオキソ基を 1 ~ 2 個有することのあるピロリジニル基、炭素数 2 ~ 6 の直鎖又は分枝鎖状アルカノイル基を 1 ~ 2 個有するアミノ基、シアノ基及びフェノキシ基なる群から選ばれた基が 1 ~ 3 個置換していてもよいフェニル基を例示できる。

【 0 0 7 9 】

低級アルコキシ低級アルキル基としては、例えば、メトキシメチル、 1 - エトキシエチル、 2 - メトキシエチル、 2 - プロポキシエチル、 3 - イソプロポキシプロピル、 4 - ブトキシブチル、 5 - ペンチルオキシペンチル、 6 - ヘキシルオキシヘキシル、 1 , 1 - ジメチル - 2 - メトキシエチル、 2 - メチル - 3 - エトキシプロピル、 3 - メトキシプロピル基等の置換基として炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基を有する炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を挙げることができる。

【 0 0 8 0 】

置換基として低級アルキル基又は低級アルコキシ低級アルキル基を有していてもよいテトラゾリル基としては、例えば、(1 - 又は 5 -) テトラゾリル、 1 - メチルテトラゾール - 5 - イル、 5 - メチルテトラゾール - 1 - イル、 1 - エチルテトラゾール - 5 - イル、 5 - エチルテトラゾール - 1 - イル、 1 - プロピルテトラゾール - 5 - イル、 5 - プロピルテトラゾール - 1 - イル、 1 - イソプロピルテトラゾール - 5 - イル、 5 - イソプロピルテトラゾール - 1 - イル、 1 - (2 , 2 - ジメチルプロピル) テトラゾール - 5 - イル、 5 - (2 , 2 - ジメチルプロピル) テトラゾール - 1 - イル、 1 - (1 - エチルプロピル) テトラゾール - 5 - イル、 5 - (1 - エチルプロピル) テトラゾール - 1 - イル、 1 - ブチルテトラゾール - 5 - イル、 5 - ブチルテトラゾール - 1 - イル、 1 - イソブチルテトラゾール - 5 - イル、 5 - イソブチルテトラゾール - 1 - イル、 1 - tert - ブチルテトラゾール - 5 - イル、 5 - tert - ブチルテトラゾール - 1 - イル、 1 - イソペンチルテトラゾール - 5 - イル、 5 - イソペンチルテトラゾール - 1 - イル、 1 - ペンチルテトラゾール - 5 - イル、 5 - ペンチルテトラゾール - 1 - イル、 1 - ヘキシルテトラゾール - 5 - イル、 5 - ヘキシルテトラゾール - 1 - イル、 1 - メトキシメチルテトラゾール - 5 - イル、 5 - メトキシメチルテトラゾール - 1 - イル、 1 - (1 - エトキシエチル) テトラゾール - 5 - イル、 5 - (1 - エトキシエチル) テトラゾール - 1 - イル、

1 - (2 - メトキシエチル) テトラゾール - 5 - イル、5 - (2 - メトキシエチル) テトラゾール - 1 - イル、1 - (2 - プロポキシエチル) テトラゾール - 5 - イル、5 - (2 - プロポキシエチル) テトラゾール - 1 - イル、1 - (3 - イソプロポキシプロピル) テトラゾール - 5 - イル、5 - (3 - イソプロポキシプロピル) テトラゾール - 1 - イル、1 - (4 - ブトキシブチル) テトラゾール - 5 - イル、5 - (4 - ブトキシブチル) テトラゾール - 1 - イル、1 - (5 - ペンチルオキシペンチル) テトラゾール - 5 - イル、5 - (5 - ペンチルオキシペンチル) テトラゾール - 1 - イル、1 - (6 - ヘキシルオキシヘキシル) テトラゾール - 5 - イル、5 - (6 - ヘキシルオキシヘキシル) テトラゾール - 1 - イル、1 - (1, 1 - ジメチル - 2 - メトキシエチル) テトラゾール - 5 - イル、5 - (1, 1 - ジメチル - 2 - メトキシエチル) テトラゾール - 1 - イル、1 - (2 - メチル - 3 - エトキシプロピル) テトラゾール - 5 - イル、5 - (2 - メチル - 3 - エトキシプロピル) テトラゾール - 1 - イル、1 - (3 - メトキシプロピル) テトラゾール - 5 - イル、5 - (3 - メトキシプロピル) テトラゾール - 1 - イル基等の前記例示の低級アルキル基又は前記例示の低級アルコキシ低級アルキル基を1個有していてもよいテトラゾリル基を挙げることができる。

【0081】

フェニル環上にハロゲン原子；置換基としてハロゲン原子を有することのある低級アルコキシ基；低級アルキル基；及び置換基として低級アルキル基又は低級アルコキシ低級アルキル基を有していてもよいテトラゾリル基なる群から選ばれた基が1～3個置換していてもよいフェニル低級アルキル基としては、例えば、前記フェニル低級アルキル基に加えて、4 - フルオロベンジル、2 - クロロベンジル、3 - クロロベンジル、4 - クロロベンジル、2 - (2 - フルオロフェニル) エチル、2 - (4 - フルオロフェニル) エチル、2 - (4 - クロロフェニル) エチル、3, 4 - ジブromoベンジル、3, 4 - ジヨードベンジル、2, 4 - ジフルオロベンジル、2, 5 - ジクロロベンジル、2, 6 - ジクロロベンジル、3, 4, 5 - トリフルオロベンジル、3 - (4 - クロロフェニル) プロピル、1 - (2 - プロモフェニル) エチル、4 - (3 - フルオロフェニル) ブチル、5 - (4 - ヨードフェニル) ペンチル、6 - (4 - クロロフェニル) ヘキシル、1, 1 - ジメチル - 2 - (3 - フルオロフェニル) エチル、2 - メチル - 3 - (4 - クロロフェニル) プロピル、2 - メチルベンジル、2 - (3 - メチルフェニル) エチル、3 - (4 - メチルフェニル) プロピル、1 - (2 - エチルフェニル) エチル、4 - (3 - エチルフェニル) ブチル、5 - (4 - エチルフェニル) ペンチル、6 - (4 - イソプロピルフェニル) ヘキシル、1, 1 - ジメチル - 2 - (3 - ブチルフェニル) エチル、2 - メチル - 3 - (4 - ペンチルフェニル) プロピル、4 - ヘキシルベンジル、3, 4 - ジメチルベンジル、3, 4 - ジエチルベンジル、2, 4 - ジメチルベンジル、2, 5 - ジメチルベンジル、2, 6 - ジメチルベンジル、3, 4, 5 - トリメチルベンジル、2 - メトキシベンジル、2 - (2 - メトキシフェニル) エチル、2 - (3 - メトキシフェニル) エチル、2 - (4 - メトキシフェニル) エチル、4 - メトキシベンジル、1 - (2 - エトキシフェニル) エチル、3 - (3 - エトキシフェニル) プロピル、4 - (4 - エトキシフェニル) ブチル、5 - (4 - イソプロポキシフェニル) ペンチル、6 - (3 - ブトキシフェニル) ヘキシル、1, 1 - ジメチル - 2 - (4 - ペンチルオキシフェニル) エチル、2 - メチル - 3 - (4 - ヘキシルオキシフェニル) プロピル、3, 4 - ジメトキシベンジル、3, 4 - ジエトキシベンジル、2, 4 - ジメトキシベンジル、2, 5 - ジメトキシベンジル、2, 6 - ジメトキシベンジル、3, 4, 5 - トリメトキシベンジル、2 - トリフルオロメトキシベンジル、3 - トリフルオロメトキシベンジル、4 - トリフルオロメトキシベンジル、2 - [2 - (プロモメトキシ) フェニル] エチル、1 - [3 - (2 - クロロエトキシ) フェニル] エチル、3 - [4 - (2, 3 - ジクロロプロポキシ) フェニル] プロピル、4 - [4 - (4 - フルオロプトキシ) フェニル] ブチル、5 - [3 - (5 - クロロペンチルオキシ) フェニル] ペンチル、6 - [4 - (5 - プロモヘキシルオキシ) フェニル] ヘキシル、1, 1 - ジメチル - 2 - [4 - (5, 6 - ジブromoヘキシルオキシ) フェニル] エチル、3, 4 - ジ(トリフルオロメトキシ) ベンジル、3, 4 - ジ(4, 4, 4 - トリクロロプトキシ) ベンジル、2

10

20

30

40

50

、4-ジ(3-クロロ-2-メトキシプロピル)ベンジル、2、5-ジ(3-クロロプロポキシ)ベンジル、2、6-ジ(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンジル、3、4、5-トリ(トリフルオロメトキシ)ベンジル、4-(2,2,2-トリクロロエトキシ)ベンジル、2-メチル-4-トリフルオロメトキシベンジル、3-エチル-4-トリクロロメトキシベンジル、2-メトキシ-4-トリフルオロメトキシベンジル、3-エトキシ-4-トリクロロメトキシベンジル、2-メチル-3-トリフルオロメトキシ-4-トリフルオロメトキシベンジル、2-クロロ-3-メチルベンジル、4-フルオロ-2-トリフルオロメトキシベンジル、3-クロロ-2-メチル-4-メトキシベンジル、(1-又は5-)テトラゾリルベンジル、1-メチルテトラゾール-5-イルベンジル、5-メチルテトラゾール-1-イルベンジル、1-エチルテトラゾール-5-イルベンジル、5-エチルテトラゾール-1-イルベンジル、5-ペンチルテトラゾール-1-イルベンジル、1-ヘキシルテトラゾール-5-イルベンジル、5-メトキシメチルテトラゾール-1-イルベンジル、1-(1-エトキシエチル)テトラゾール-5-イルベンジル基等のフェニル環上にハロゲン原子、置換基としてハロゲン原子を1~3個有することのある炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基、炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基及び置換基として炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基又は炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基を有していてもよいテトラゾリル基なる群から選ばれた基が1~3個置換していてもよく且つアルキル部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるフェニルアルキル基を例示できる。

【0082】

低級アルコキシカルボニル置換低級アルキル基としては、例えば、メトキシカルボニルメチル、1-エトキシカルボニルエチル、2-メトキシカルボニルエチル、2-プロポキシカルボニルエチル、3-イソプロポキシカルボニルプロピル、4-ブトキシカルボニルブチル、5-ペンチルオキシカルボニルペンチル、6-ヘキシルオキシカルボニルヘキシル、1,1-ジメチル-2-メトキシカルボニルエチル、2-メチル-3-エトキシカルボニルプロピル、3-メトキシカルボニルプロピル、6,6,6-トリメトキシカルボニルヘキシル基等の置換基として炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基を有するカルボニル基で1~3個置換された炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を挙げることができる。

【0083】

テトラヒドロキノリン環上に置換基としてオキソ基、低級アルコキシ基、及び低級アルキレンジオキシ基なる群から選ばれた基を1~3個有することのある1,2,3,4-テトラヒドロキノリル基としては、例えば、(1,2,3,4,5,6,7又は8-)1,2,3,4-テトラヒドロキノリル、2-オキソ-(1,3,4,5,6,7又は8-)1,2,3,4-テトラヒドロキノリル、2-オキソ-6,7-メチレンジオキシ-(1,3,4,5又は8-)1,2,3,4-テトラヒドロキノリル、4-オキソ-(1,2,3,5,6,7又は8-)1,2,3,4-テトラヒドロキノリル、2,4-ジオキソ-(1,3,5,6,7又は8-)1,2,3,4-テトラヒドロキノリル、2,4-ジオキソ-6,7-メチレンジオキシ-(1,3,5又は8-)1,2,3,4-テトラヒドロキノリル、5,6-エチレンジオキシ-(1,2,3,4,7又は8-)1,2,3,4-テトラヒドロキノリル、7,8-トリメチレンジオキシ-(1,2,3,4,5又は6-)1,2,3,4-テトラヒドロキノリル、6,7-テトラメチレンジオキシ-(1,2,3,4,5又は8-)1,2,3,4-テトラヒドロキノリル、5-メトキシ-2-オキソ-(1,3,4,6,7又は8-)1,2,3,4-テトラヒドロキノリル、2-オキソ-6,7-エチレンジオキシ-(1,3,4,5又は8-)1,2,3,4-テトラヒドロキノリル基等のテトラヒドロキノリン環上に置換基としてオキソ基、炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基及び炭素数1~4の直鎖又は分枝鎖状アルキレンジオキシ基なる群から選ばれた基を1~3個有することのある1,2,3,4-テトラヒドロキノリル基を例示できる。

【0084】

シクロアルキル低級アルキル基としては、例えば、シクロプロピルメチル、シクロヘキシルメチル、2 - シクロプロピルエチル、1 - シクロブチルエチル、3 - シクロペンチルプロピル、4 - シクロヘキシルブチル、5 - シクロヘプチルペンチル、6 - シクロオクチルヘキシル、1, 1 - ジメチル - 2 - シクロノニルエチル、2 - メチル - 3 - シクロデシルプロピル、シクロウンデシルメチル、2 - シクロドデシルエチル、1 - シクロトリデシルエチル、3 - シクロテトラデシルプロピル、4 - シクロペンタデシルブチル、5 - シクロヘキサデシルペンチル基等のアルキル部分が炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分枝鎖状アルキル基である炭素数 3 ~ 16 のシクロアルキルアルキル基を挙げることができる。

【0085】

ピリジル低級アルキル基としては、例えば、(2, 3又は4 -)ピリジルメチル、2 - [(2, 3又は4 -)ピリジル]エチル、1 - [(2, 3又は4 -)ピリジル]エチル、3 - [(2, 3又は4 -)ピリジル]プロピル、4 - [(2, 3又は4 -)ピリジル]ブチル、1, 1 - ジメチル - 2 - [(2, 3又は4 -)ピリジル]エチル、5 - [(2, 3又は4 -)ピリジル]ペンチル、6 - [(2, 3又は4 -)ピリジル]ヘキシル、1 - [(2, 3又は4 -)ピリジル]イソプロピル、2 - メチル - 3 - [(2, 3又は4 -)ピリジル]プロピル基等のアルキル部分が炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるピリジルアルキル基を例示できる。

【0086】

置換基として低級アルキル基及び低級アルカノイル基なる群より選ばれた基を有することのあるアミノ基置換低級アルキル基としては、例えば、アミノメチル、2 - アミノエチル、1 - アミノエチル、3 - アミノプロピル、4 - アミノブチル、5 - アミノペンチル、6 - アミノヘキシル、1, 1 - ジメチル - 2 - アミノエチル、2 - メチル - 3 - アミノプロピル、メチルアミノメチル、1 - エチルアミノエチル、2 - プロピルアミノエチル、3 - イソプロピルアミノプロピル、4 - ブチルアミノブチル、5 - ペンチルアミノペンチル、6 - ヘキシルアミノヘキシル、ジメチルアミノメチル、2 - ジイソプロピルアミノエチル、(N - エチル - N - プロピルアミノ)メチル、2 - (N, N - ジメチルアミノ)エチル、2 - (N - メチル - N - ヘキシルアミノ)エチル、ホルミルアミノメチル、アセチルアミノメチル、1 - プロピオニルアミノエチル、2 - アセチルアミノエチル、3 - ブチリルアミノプロピル、4 - ペンタノイルアミノブチル、5 - ヘキサノイルアミノペンチル、6 - アセチルアミノヘキシル、N - メチル - N - アセチルアミノメチル、2 - (N - エチル - N - プロパノイルアミノ)エチル、(N - エチル - N - ブチリルアミノ)メチル、2 - (N - メチル - N - ヘキサノイルアミノ)エチル、3 - (N, N - ジメチルアミノ)プロピル基等の置換基として炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分枝鎖状アルキル基及び炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分枝鎖状アルカノイル基なる群より選ばれた基を 1 ~ 2 個有することのあるアミノ基を有する炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を例示できる。

【0087】

ピロリジニル低級アルキル基としては、例えば、(1 - 、2 - 又は3 -)ピロリジニルメチル、2 - [(1 - 、2 - 又は3 -)ピロリジニル]エチル、1 - [(1 - 、2 - 又は3 -)ピロリジニル]エチル、3 - [(1 - 、2 - 又は3 -)ピロリジニル]プロピル、4 - [(1 - 、2 - 又は3 -)ピロリジニル]ブチル、5 - [(1 - 、2 - 又は3 -)ピロリジニル]ペンチル、6 - [(1 - 、2 - 又は3 -)ピロリジニル]ヘキシル、1, 1 - ジメチル - 2 - [(1 - 、2 - 又は3 -)ピロリジニル]エチル、2 - メチル - 3 - [(1 - 、2 - 又は3 -)ピロリジニル]プロピル基等のアルキル部分が炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるピロリジニルアルキル基を挙げることができる。

【0088】

フェニル低級アルケニル基としては、例えば、スチリル、3 - フェニル - 2 - プロペニル基(慣用名: シンナミル基)、4 - フェニル - 2 - ブテニル基、4 - フェニル - 3 - ブテニル基、5 - フェニル - 4 - ペンテニル基、5 - フェニル - 3 - ペンテニル基、6 - フェニル - 5 - ヘキセニル基、6 - フェニル - 4 - ヘキセニル基、6 - フェニル - 3 - ヘキセニル基、4 - フェニル - 1, 3 - ブタジエニル基、6 - フェニル - 1, 3, 5 - ヘキサ

10

20

30

40

50

トリエニル基等のアルケニル部分が炭素数 2 ~ 6 の直鎖又は分枝鎖状のアルケニル基であり、二重結合を 1 ~ 3 個有するフェニルアルケニル基を例示できる。

【 0 0 8 9 】

フェニル環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるアニリノカルボニル低級アルキル基としては、アニリノカルボニルメチル、2 - アニリノカルボニルエチル、1 - アニリノカルボニルエチル、3 - アニリノカルボニルプロピル、4 - アニリノカルボニルブチル、5 - アニリノカルボニルペンチル、6 - アニリノカルボニルヘキシル、1, 1 - ジメチル - 2 - アニリノカルボニルエチル、2 - メチル - 3 - アニリノカルボニルプロピル、(4 - メチルアニリノカルボニル) メチル、2 - (3 - メチルアニリノカルボニル) エチル、3 - (4 - メチルアニリノカルボニル) プロピル、1 - (2 - エチルアニリノカルボニル) エチル、4 - (3 - エチルアニリノカルボニル) ブチル、5 - (4 - エチルアニリノカルボニル) ペンチル、6 - (4 - イソプロピルアニリノカルボニル) ヘキシル、1, 1 - ジメチル - 2 - (3 - ブチルアニリノカルボニル) エチル、2 - メチル - 3 - (4 - ペンチルアニリノカルボニル) プロピル、4 - ヘキシルアニリノカルボニルメチル、3, 4 - ジメチルアニリノカルボニルメチル、3, 4 - ジエチルアニリノカルボニルメチル、2, 4 - ジメチルアニリノカルボニルメチル、2, 5 - ジメチルアニリノカルボニルメチル、2, 6 - ジメチルアニリノカルボニルメチル、3, 4, 5 - トリメチルアニリノカルボニルメチル基等のアルキル部分が炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であり、フェニル環上に置換基として炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を 1 ~ 3 個有することのあるアニリノカルボニルアルキル基を例示できる。

10

20

【 0 0 9 0 】

ピペラジン環上に置換基として低級アルキル基及びフェニル環上に置換基として低級アルキレンジオキシ基を有することのあるフェニル低級アルキル基なる群から選ばれた基を有することのあるピペラジニル低級アルキル基としては、例えば、[(1 - 、 2 - 又は 3 -) ピペラジニル] メチル、2 - [(1 - 、 2 - 又は 3 -) ピペラジニル] エチル、1 - [(1 - 、 2 - 又は 3 -) ピペラジニル] エチル、3 - [(1 - 、 2 - 又は 3 -) ピペラジニル] プロピル、4 - [(1 - 、 2 - 又は 3 -) ピペラジニル] ブチル、5 - [(1 - 、 2 - 又は 3 -) ピペラジニル] ペンチル、6 - [(1 - 、 2 - 又は 3 -) ピペラジニル] ヘキシル、1, 1 - ジメチル - 2 - [(1 - 、 2 - 又は 3 -) ピペラジニル] エチル、2 - メチル - 3 - [(1 - 、 2 - 又は 3 -) ピペラジニル] プロピル、[1 - メチル - (2 - 、 3 - 又は 4 -) ピペラジニル] メチル、2 - [1 - エチル - (2 - 、 3 - 又は 4 -) ピペラジニル] エチル、1 - [4 - プロピル - (1 - 、 2 - 、 又は 3 -) ピペラジニル] エチル、3 - [3 - イソプロピル - (1 - 、 2 - 、 4 - 、 5 - 又は 6 -) ピペラジニル] プロピル、4 - [2 - ブチル - (1 - 、 3 - 、 4 - 、 5 - 又は 6 -) ピペラジニル] ブチル、5 - [1 - イソブチル - (2 - 、 3 - 又は 4 -) ピペラジニル] ペンチル、3 - [4 - メチル - (1 - 、 2 - 、 又は 3 -) ピペラジニル] プロピル、6 - [1 - tert - ブチル - (2 - 、 3 - 又は 4 -) ピペラジニル] ヘキシル、1, 1 - ジメチル - 2 - [4 - ペンチル - (1 - 、 2 - 又は 3 -) ピペラジニル] エチル、[1, 2 - ジメチル - (3 - 、 4 - 、 5 - 又は 6 -) ピペラジニル] メチル、[1, 2, 6 - トリメチル - (3 - 、 4 - 又は 5 -) ピペラジニル] メチル、2 - [4 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル) - (1 - 、 2 - 又は 3 -) ピペラジニル] エチル基等のアルキル部分が炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であり、ピペラジン環上に置換基として炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分枝鎖状アルキル基及びフェニル環上に置換基として炭素数 1 ~ 4 の直鎖又は分枝鎖状アルキレンジオキシ基を有することがあり、アルキル部分が炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるフェニルアルキル基なる群から選ばれた基を 1 ~ 3 個有することのあるピペラジニルアルキル基を例示できる。

30

40

【 0 0 9 1 】

置換基として低級アルキル基を有することのあるアミジノ低級アルキル基としては、例えばアミジノメチル、2 - アミジノエチル、1 - アミジノエチル、3 - アミジノプロピル、4 - アミジノブチル、5 - アミジノペンチル、6 - アミジノヘキシル、1, 1 - ジメチ

50

ル - 2 - アミジノエチル、2 - メチル - 3 - アミジノプロピル、N, N - ジメチルアミジノメチル、2 - (N, N - ジメチルアミジノ)エチル、1 - (N - メチルアミジノ)エチル、3 - (N - エチルアミジノ)プロピル、4 - (N - n - プロピルアミジノ)プロピル、5 - (N - n - ペンチルアミジノ)ペンチル、6 - (N - n - ヘキシルアミジノ)ヘキシル、(N - メチル - N - エチルアミジノ)メチル基等のアルキル部分が炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であり、炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を 1 ~ 2 個有することのあるアミジノアルキル基を例示できる。

【0092】

カルバゾール環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるカルバゾリル基としては、例えば、(1 -、2 -、3 - 又は 4 -)カルバゾリル、9 - メチル - (1 -、2 -、3 - 又は 4 -)カルバゾリル、9 - エチル - (1 -、2 -、3 - 又は 4 -)カルバゾリル、1 - エチル - (2 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 -、8 - 又は 9 -)カルバゾリル、2 - n - プロピル - (1 -、3 -、4 -、5 -、6 -、8 - 又は 9 -)カルバゾリル、3 - n - ブチル - (1 -、2 -、4 -、5 -、6 -、7 -、8 - 又は 9 -)カルバゾリル、4 - n - ペンチル - (1 -、2 -、3 -、5 -、6 -、7 -、8 - 又は 9 -)カルバゾリル、5 - n - ヘキシル - (1 -、2 -、3 -、4 -、6 -、7 -、8 - 又は 9 -)カルバゾリル、6, 9 - ジメチル - (1 -、2 -、3 -、4 -、5 -、7 - 又は 8 -)カルバゾリル、1, 7, 8 - トリチル - (2 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 -、8 - 又は 9 -)カルバゾリル基等のカルバゾール環上に置換基として炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を 1 ~ 3 個有することのあるカルバゾリル基を例示できる。

【0093】

シアノ置換低級アルキル基としては、シアノメチル、2 - シアノエチル、1 - シアノエチル、3 - シアノプロピル、4 - シアノブチル、5 - シアノペンチル、6 - シアノヘキシル、1, 1 - ジメチル - 2 - シアノエチル、2 - メチル - 3 - シアノプロピル基等のアルキル部分が炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるシアノアルキル基を挙げることができる。

【0094】

R³とR⁴とが結合する窒素原子と共に、窒素原子、もしくは硫黄原子を介し又は介することなく互いに結合して形成される5 ~ 10員の飽和複素環基としては、例えば、1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロピリミジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、チオモルホリノ、ホモピペラジニル、ホモピペリジニル、6 - アザピシクロ[3, 2, 1]オクチル、3 - アザ - スピロ[5, 5]ウンデシル、チアゾリジニル基等を例示できる。

【0095】

フェニル環上に、置換基としてシアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、置換基としてハロゲン原子又は低級アルコキシ基を有することのある低級アルキル基、置換基としてハロゲン原子及びシクロアルキル基なる群より選ばれた基を有することのある低級アルコキシ基、水酸基、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノスルホニル基、低級アルキルアミノカルボニル基、置換基として低級アルキル基又は低級アルコキシ低級アルキル基を有することのあるテトラゾリル基、低級アルキニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、1, 2, 4 - トリアゾリル基、イミダゾリル基、ピペリジニル基、チアジアゾリル基及び置換基としてハロゲン原子を有することのある低級アルキレンジオキシ基なる群から選ばれた基が1 ~ 3個置換していてもよいフェニルを1 ~ 2個有するフェニル置換低級アルキル基としては、例えば、前記フェニル低級アルキル基に加え、1, 1 - ジフェニルメチル、1, 1 - ジ(4 - フルオロフェニル)メチル、1 - フェニル - 1 - (4 - メトキシフェニル)メチル、3, 4 - メチレンジオキシベンジル、3, 4 - エチレンジオキシベンジル、3, 4 - トリメチレンジオキシベンジル、(2, 2 - ジフルオロベンゾ[1,3]ジオキソール - 5 - イル)メチル、2, 5 - ジフルオロベンジル、2, 4 - ジフルオロベンジル、3, 4 - ジフルオロベンジル、3, 5 - ジフルオロベンジル、2, 6 - ジフルオロベンジル、3 - トリフルオロメチルベンジル、2 - トリフ

ルオロメチルベンジル、4 - トリフルオロメチルベンジル、(2 -、3 - 又は 4 -)メトキシメチルベンジル、3 - (1 - エトキシエチル)ベンジル、4 - (2 - メトキシエチル)ベンジル、2 - (2 - プロポキシエチル)ベンジル、3 - (3 - イソプロポキシプロピル)ベンジル、4 - (4 - ブトキシブチル)ベンジル、2 - (5 - ペンチルオキシペンチル)ベンジル、3 - (6 - ヘキシルオキシヘキシル)ベンジル、4 - (1, 1 - ジメチル - 2 - メトキシエチル)ベンジル、2 - (2 - メチル - 3 - エトキシプロピル)ベンジル、3 - (3 - メトキシプロピル)ベンジル、3, 4 - ジメトキシベンジル、3, 5 - ジメトキシベンジル、2 - クロロベンジル、3 - クロロベンジル、4 - クロロベンジル、2 - メチルベンジル、3 - メチルベンジル、4 - メチルベンジル、(2 -、3 - 又は 4 -)イソブチルベンジル、(2 -、3 - 又は 4 -)オクチルベンジル、3, 4 - ジメチルベンジル、2, 3 - ジメチルベンジル、2 - メトキシベンジル、3 - メトキシベンジル、(2 -、3 - 又は 4 -)エトキシベンジル、(2 -、3 - 又は 4 -)プロポキシベンジル、(2 -、3 - 又は 4 -)イソプロポキシベンジル、(2 -、3 - 又は 4 -) (3 - メチルブトキシ)ベンジル、(2 -、3 - 又は 4 -)シクロプロピルメトキシベンジル、(2 -、3 - 又は 4 -) 2 - フルオロエトキシベンジル、(2 -、3 - 又は 4 -) 2, 2, 2 - トリフルオロエトキシベンジル、(2 -、3 - 又は 4 -)ジフルオロメトキシベンジル、(2 -、3 - 又は 4 -) 2, 2 - ジフルオロエトキシベンジル、(2 -、3 - 又は 4 -) (2 - フルオロ - 1 - フルオロメチルエトキシ)ベンジル、(2 -、3 - 又は 4 -) 1, 1, 2, 2 - テトラフルオロエトキシベンジル、3 - メトキシ - 4 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ)ベンジル、(2 -、3 - 又は 4 -)プロピルベンジル、(2 -、3 - 又は 4 -)

[1,2,3]チアジアゾール - 4 - イルベンジル、2 - フルオロ - 4 - イソプロポキシベンジル、3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシベンジル、4 - シアノベンジル、2 - シアノベンジル、3 - シアノベンジル、4 - メトキシベンジル、2, 3 - ジクロロベンジル、2, 4 - ジクロロベンジル、2, 5 - ジクロロベンジル、3, 4 - ジクロロベンジル、2, 6 - ジクロロベンジル、4 - フルオロベンジル、3 - フルオロベンジル、2 - フルオロベンジル、4 - ニトロベンジル、3 - ニトロベンジル、2 - ニトロベンジル、3 - トリフルオロメトキシベンジル、4 - トリフルオロメトキシベンジル、2 - トリフルオロメトキシベンジル、4 - tert - ブチルベンジル、4 - エチルベンジル、(2 -、3 - 又は 4 -)イソプロピルベンジル、4 - メトキシ - 3 - クロロベンジル、2 - (4 - メトキシフェニル)エチル、2 - (4 - フルオロフェニル)エチル、2 - (4 - クロロフェニル)エチル、2 - (3 - メトキシフェニル)エチル、2 - (4 - メチルフェニル)エチル、3, 3 - ジフェニルプロピル、3 - メチル - 4 - ニトロベンジル、4 - (4 - メトキシフェニル)ブチル、2 - (4 - メチルフェニル)エチル、3 - クロロ - 6 - メトキシベンジル、4 - ニトロ - 3 - メチルベンジル、4 - ヒドロキシベンジル、3 - ヒドロキシベンジル、2 - ヒドロキシベンジル、2 - (2 - シアノフェニル)エチル、1 - (3 - シアノフェニル)エチル、3 - (4 - シアノフェニル)プロピル、4 - (2 - シアノフェニル)ブチル、5 - (3 - シアノフェニル)ペンチル、6 - (4 - シアノフェニル)ヘキシル、1, 1 - ジメチル - 2 - (2, 4 - ジシアノフェニル)エチル、2 - メチル - 3 - (2, 4, 6 - トリシアノフェニル)プロピル、2 - (2 - ニトロフェニル)エチル、1 - (3 - ニトロフェニル)エチル、3 - (4 - ニトロフェニル)プロピル、4 - (2 - ニトロフェニル)ブチル、5 - (3 - ニトロフェニル)ペンチル、6 - (4 - ニトロフェニル)ヘキシル、1, 1 - ジメチル - 2 - (2, 4 - ジニトロフェニル)エチル、2 - メチル - 3 - (2, 4, 6 - トリニトロフェニル)プロピル、2 - (2 - フルオロフェニル)エチル、1 - (3 - プロモフェニル)エチル、3 - (4 - ヨードフェニル)プロピル、4 - (2 - プロモフェニル)ブチル、5 - (3 - クロロフェニル)ペンチル、6 - (4 - プロモフェニル)ヘキシル、1, 1 - ジメチル - 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル)エチル、2 - メチル - 3 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル)プロピル、2 - (2 - エチルフェニル)エチル、1 - (3 - プロピルフェニル)エチル、3 - (4 - ブチルフェニル)プロピル、4 - (2 - ペンチルフェニル)ブチル、5 - (3 - ヘキシルフェニル)ペンチル、6 - (4 - トリフルオロメチルフェニル)ヘキシル、1, 1 - ジメチル - 2 - (2, 4 - ジメチ

10

20

30

40

50

ルフェニル)エチル、2 - メチル - 3 - [2 , 4 , 6 - トリ (トリフルオロメチル)フェ
 ニル]プロピル、2 - (2 - エチルフェニル)エチル、1 - (3 - プロピルフェニル)エ
 チル、3 - (4 - ブチルフェニル)プロピル、4 - (2 - ペンチルフェニル)ブチル、5
 - (3 - ヘキシルフェニル)ペンチル、6 - (4 - トリフルオロメチルフェニル)ヘキシ
 ル、1 , 1 - ジメチル - 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニル)エチル、2 - メチル - 3 - [2
 , 4 , 6 - トリ (トリフルオロメチル)フェニル]プロピル、2 - (2 - エトキシフェ
 ニル)エチル、1 - (3 - プロボキシフェニル)エチル、3 - (4 - ブトキシフェニル)
 プロピル、4 - (2 - ペンチルオキシフェニル)ブチル、5 - (3 - ヘキシルオキシフェ
 ニル)ペンチル、6 - (4 - トリフルオロメトキシフェニル)ヘキシル、1 , 1 - ジメチ
 ル - 2 - (2 , 4 - ジメトキシフェニル)エチル、2 - メチル - 3 - [2 , 4 , 6 - トリ
 (トリフルオロメトキシ)フェニル]プロピル、2 - (2 - ヒドロキシフェニル)エチル、
 1 - (3 - ヒドロキシフェニル)エチル、3 - (4 - ヒドロキシフェニル)プロピル、
 4 - (2 - ヒドロキシフェニル)ブチル、5 - (3 - ヒドロキシフェニル)ペンチル、6
 - (4 - ヒドロキシフェニル)ヘキシル、1 , 1 - ジメチル - 2 - (2 , 4 - ジヒドロキ
 シフェニル)エチル、2 - メチル - 3 - (2 , 4 , 6 - トリヒドロキシフェニル)プロピ
 ル、2 - アミノスルホニルベンジル、2 - (3 - メチルアミノスルホニルフェニル)エチ
 ル、3 - (4 - エチルアミノスルホニルフェニル)プロピル、4 - (2 - プロピルアミノ
 スルホニルフェニル)ブチル、5 - (3 - イソプロピルアミノスルホニルフェニル)ペン
 チル、6 - [4 - (2 , 2 - ジメチルプロピルアミノスルホニル)フェニル]ヘキシル、
 2 - (1 - エチルプロピルアミノスルホニル)ベンジル、2 - (3 - ブチルアミノスルホ
 ニルフェニル)エチル、3 - (4 - イソブチルアミノスルホニルフェニル)プロピル、4
 - (2 - tert - ブチルアミノスルホニルフェニル)ブチル、5 - (3 - イソペンチル
 アミノスルホニルフェニル)ペンチル、6 - (4 - ペンチルアミノスルホニルフェニル)
 ヘキシル、3 - ヘキシルアミノスルホニルベンジル、2 - (4 - N , N - ジメチルアミノ
 スルホニルフェニル)エチル、3 - (2 - N - メチル - N - エチルアミノスルホニルフェ
 ニル)プロピル、4 - (3 - N , N - ジエチルアミノスルホニルフェニル)ブチル、5 -
 (4 - アミノカルボニルフェニル)ペンチル、6 - (2 - メチルアミノカルボニルフェニ
 ル)ヘキシル、3 - エチルアミノカルボニルベンジル、2 - (4 - プロピルアミノカルボ
 ニルフェニル)エチル、3 - (2 - イソプロピルアミノカルボニルフェニル)プロピル、
 4 - [3 - (2 , 2 - ジメチルプロピルアミノカルボニル)フェニル]ブチル、5 - [4
 - (1 - エチルプロピルアミノカルボニル)フェニル]ペンチル、6 - (2 - ブチルアミ
 ノカルボニルフェニル)ヘキシル、4 - イソブチルアミノカルボニルベンジル、2 - (2
 - tert - ブチルアミノカルボニルフェニル)エチル、3 - (3 - イソペンチルアミノ
 カルボニルフェニル)プロピル、4 - (2 - ペンチルアミノカルボニルフェニル)ブチル
 、5 - (3 - ヘキシルアミノカルボニルフェニル)ペンチル、6 - (4 - N , N - ジメチ
 ルアミノカルボニルフェニル)ヘキシル、2 - N - メチル - N - エチルアミノカルボニル
 ベンジル、2 - (3 - N , N - ジエチルアミノカルボニルフェニル)エチル、3 - [4 -
 (1 H - テトラゾリル)フェニル]プロピル、4 - [2 - (2 H - テトラゾリル)フェニ
 ル]ブチル、5 - [3 - (5 H - テトラゾリル)フェニル]ペンチル、6 - [4 - (5 -
 メチル - 1 H - テトラゾール - 1 - イル)フェニル]ヘキシル、3 - (5 - メチル - 2 H
 - テトラゾール - 2 - イル)ベンジル、2 - [4 - (5 - メチル - 5 H - テトラゾール -
 5 - イル)フェニル]エチル、3 - [2 - (5 - エチル - 1 H - テトラゾール - 1 - イル)
 フェニル]プロピル、4 - [3 - (5 - エチル - 1 H - テトラゾール - 1 - イル)フェ
 ニル]ブチル、5 - [4 - (5 - プロピル - 1 H - テトラゾール - 1 - イル)フェニル]
 ペンチル、6 - [2 - (5 - イソプロピル - 1 H - テトラゾール - 1 - イル)フェニル]
 ヘキシル、4 - [5 - (2 , 2 - ジメチルプロピル) - 1 H - テトラゾール - 1 - イル]
 ベンジル、2 - { 2 - [5 - (1 - エチルプロピル) - 1 H - テトラゾール - 1 - イル]
 フェニル}エチル、3 - [3 - (5 - ブチル - 1 H - テトラゾール - 1 - イル)フェニル]
]プロピル、4 - [4 - (5 - イソブチル - 1 H - テトラゾール - 1 - イル)フェニル]
 ブチル、5 - [2 - (5 - tert - ブチル - 1 H - テトラゾール - 1 - イル)フェニル

10

20

30

40

50

]ペンチル、6-[3-(5-イソペンチル-1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]
]ヘキシル、2-(5-ペンチル-1H-テトラゾール-1-イル)ベンジル、2-[3-
 -(5-ヘキシル-1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]エチル、3-[4-(5-
 -メトキシ-1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]プロピル、4-[2-(5-エ
 トキシ-1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]ブチル、5-[3-(5-プロボキ
 シ-1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]ペンチル、6-[4-(5-イソプロボ
 キシ-1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]ヘキシル、3-(5-ブトキシ-1H-
 -テトラゾール-1-イル)ベンジル、2-[4-(5-tert-ブトキシ-1H-テ
 トラゾール-1-イル)フェニル]エチル、3-[2-(5-ペンチルオキシ-1H-テ
 トラゾール-1-イル)フェニル]プロピル、4-[3-(5-ヘキシルオキシ-1H-
 テトラゾール-1-イル)フェニル]ブチル、5-(4-エチルフェニル)ペンチル、
 6-[2-(2-プロピニル)フェニル]ヘキシル、4-(2-ブチニル)ベンジル、2-
 -[3-(3-ブチニル)フェニル]エチル、3-[4-(1-メチル-2-プロピニル)
)フェニル]プロピル、4-[2-(2-ベンチニル)フェニル]ブチル、5-[3-(
 2-ヘキシニル)フェニル]ペンチル、6-(4-メチルスルホニルフェニル)ヘキシ
 ル、3-エチルスルホニルベンジル、2-(4-プロピルスルホニルフェニル)エチル、3-
 -(2-イソプロピルスルホニルフェニル)プロピル、4-[3-(2,2-ジメチルブ
 ロピルスルホニル)フェニル]ブチル、5-[4-(1-エチルプロピルスルホニル)フ
 エニル]ペンチル、6-(2-ブチルスルホニルフェニル)ヘキシル、4-イソブチルス
 ルホニルベンジル、2-(2-tert-ブチルスルホニルフェニル)エチル、3-(3-
 -イソペンチルスルホニルフェニル)プロピル、4-(4-ペンチルスルホニルフェ
 ニル)ブチル、5-(2-ヘキシルスルホニルフェニル)ペンチル、6-(3-メチルスル
 ホニルアミノフェニル)ヘキシル、2-エチルスルホニルアミノベンジル、2-(3-ブ
 ロ
 ピルスルホニルアミノフェニル)エチル、3-(4-イソプロピルスルホニルアミノフ
 エ
 ニル)プロピル、4-(2-ブチルスルホニルアミノフェニル)ブチル、5-(3-tert-
 ブ
 チルスルホニルアミノフェニル)ペンチル、6-(4-ペンチルスルホニルアミ
 ノ
 フェニル)ヘキシル、3-ヘキシルスルホニルアミノベンジル、2-(4-N,N-ジ
 メ
 チルスルホニルアミノフェニル)エチル、3-(2-N,N-ジエチルスルホニルアミ
 ノ
 フェニル)プロピル、4-(3-N-メチルスルホニル-N-エチルスルホニルアミ
 ノ
 フェニル)ブチル、2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)エチル、1-(2,3-
 エ
 チレンジオキシフェニル)エチル、3-(3,4-トリメチレンジオキシフェニル)ブ
 ロ
 ピル、4-(3,4-テトラメチレンジオキシフェニル)ブチル、5-(3,4-メチ
 レ
 ンジオキシフェニル)ペンチル、6-(3,4-エチレンジオキシフェニル)ヘキシ
 ル、
 1,1-ジメチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)エチル、2-メチル-
 3-
 (3,4-メチレンジオキシフェニル)プロピル基等のフェニル環上に置換基として
 シ
 アノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、置換基としてハロゲン原子又は炭素数1~6の直鎖
 又
 は分枝鎖状アルコキシ基を1~3個有することのある炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状
 ア
 ルキル基、置換基としてハロゲン原子及び炭素数3~16のシクロアルキル基なる群よ
 り
 選ばれた基を1~3個有することのある炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ
 基
 、水酸基、置換基として炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を有することのある
 ア
 ミノスルホニル基、アルキル部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキルである
 ア
 ルキルアミノカルボニル基、置換基として炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル
 基
 又は炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ置換炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状
 ア
 ルキル基を有することのあるテトラゾリル基、炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アル
 キ
 ニル基、炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキルスルホニル基、炭素数1~6の直鎖
 又
 は分枝鎖状アルキルスルホニルアミノ基、1,2,4-トリアゾリル基、イミダゾリル基、
 ピ
 ペリジニル基、チアジアゾリル基及び置換基としてハロゲン原子を有することのある
 炭
 素
 数1~4の直鎖又は分枝鎖状アルキレンジオキシ基なる群から選ばれた基が1~3個置
 換
 していてもよいフェニルを1~2個有するフェニル置換アルキル基を例示できる。

【0096】

10

20

30

40

50

ピリジン環上に置換基として水酸基、置換基として水酸基を有することのある低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基及びシアノ基なる群から選ばれた基を1～3個有することのあるピリジル低級アルキル基としては、例えば、前記ピリジル低級アルキル基に加えて、[2-メチル-(3,4,5又は6-)ピリジル]メチル、[2-メチル-3-ヒドロキシ-5-ヒドロキシメチル-(4又は6-)ピリジル]メチル、2-[3-エチル-(2,4,5又は6-)ピリジル]エチル、1-[4-プロピル-(2,3,5又は6-)ピリジル]エチル、3-[2-ブチル-(3,4,5又は6-)ピリジル]プロピル、4-[3-ペンチル-(2,4,5又は6-)ピリジル]ブチル、1,1-ジメチル-2-[4-ヘキシル-(2,3,5又は6-)ピリジル]エチル、5-[2,3-ジメチル-(4,5又は6-)ピリジル]ペンチル、6-[2,4,6-トリメチル-(3又は5-)ピリジル]ヘキシル、1-[2-ヒドロキシ-(2,3,5又は6-)ピリジル]イソプロピル、2-メチル-3-[3-ヒドロキシ-(2,4,5又は6-)ピリジル]プロピル、[2-ヒドロキシ-(3,4,5又は6-)ピリジル]メチル、2-[3-ヒドロキシ-(2,4,5又は6-)ピリジル]エチル、1-[4-ヒドロキシ-(2,3,5又は6-)ピリジル]エチル、3-[2-ヒドロキシ-(3,4,5又は6-)ピリジル]プロピル、4-[3-ヒドロキシ-(2,4,5又は6-)ピリジル]ブチル、1,1-ジメチル-2-[4-ヒドロキシ-(2,3,5又は6-)ピリジル]エチル、5-[2,3-ジヒドロキシ-(4,5又は6-)ピリジル]ペンチル、6-[2,4,6-トリヒドロキシ-(3又は5-)ピリジル]ヘキシル、[2-ヒドロキシメチル-(3,4,5又は6-)ピリジル]メチル、2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-(2,4,5又は6-)ピリジル]エチル、1-[4-(3-ヒドロキシプロピル)-(2,3,5又は6-)ピリジル]エチル、3-[2-(4-ヒドロキシブチル)-(3,4,5又は6-)ピリジル]プロピル、4-[3-(5-ヒドロキシペンチル)-(2,4,5又は6-)ピリジル]ブチル、1,1-ジメチル-2-[4-(6-ヒドロキシヘキシル)-(2,3,5又は6-)ピリジル]エチル、5-[2,3-ジ(ヒドロキシメチル)-(4,5又は6-)ピリジル]ペンチル、6-[2,4,6-トリ(ヒドロキシメチル)-(3又は5-)ピリジル]ヘキシル、1-[2-ヒドロキシメチル-(2,3,5又は6-)ピリジル]イソプロピル、2-メチル-3-[3-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-(2,4,5又は6-)ピリジル]プロピル、[2-メチル-3-(2,2,4-トリヒドロキシブチル)-(4,5又は6-)ピリジル]メチル、[2-メチル-5-ヒドロキシメチル-(3,4又は6-)ピリジル]メチル、[2-クロロ-(3-,4-,5-又は6-)ピリジル]メチル、[3-フルオロ-(2-,4-,5-又は6-)ピリジル]メチル、[2-プロモ-(3-,4-,5-又は6-)ピリジル]メチル、[2-メトキシ-(3-,4-,5-又は6-)ピリジル]メチル、[3-メトキシ-(2-,4-,5-又は6-)ピリジル]メチル、[4-メトキシ-(2-又は3-)ピリジル]メチル、[2-エトキシ-(3,4-,5-又は6-)ピリジル]メチル、[3-エトキシ-(2-,4-,5-又は6-)ピリジル]メチル、[2-イソプロポキシ-(3-,4-,5-又は6-)ピリジル]メチル、[3-メトキシメトキシ-(2-,4-,5-又は6-)ピリジル]メチル、[3-シアノ-(2-,4-,5-又は6-)ピリジル]メチル、[3,5-ジクロロ-(2-又は4-)ピリジル]メチル、[2,6-ジクロロ-(3-又は4-)ピリジル]メチル、[2-シアノ-(3-,4-,5-又は6-)ピリジル]メチル基等のピリジン環上に置換基として水酸基、置換基として水酸基を1～3個有することのある炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基、ハロゲン原子、炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基及びシアノ基なる群から選ばれた基を1～3個有することがあり、アルキル部分が炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるピリジルアルキル基を例示できる。

【0097】

ピロール環上に置換基として低級アルキル基を1～3個有することのあるピロリル低級アルキル基としては、例えば、[(1,2又は3-)ピロリル]メチル、2-[(1,2又は3-)ピロリル]エチル、1-[(1,2又は3-)ピロリル]エチル、3-[(1

10

20

30

40

50

、2又は3-)ピロリル]プロピル、4- [(1, 2又は3-)ピロリル]ブチル、5- [(1, 2又は3-)ピロリル]ペンチル、6- [(1, 2又は3-)ピロリル]ヘキシル、1, 1-ジメチル-2- [(1, 2又は3-)ピロリル]エチル、2-メチル-3- [(1, 2又は3-)ピロリル]プロピル、[1-メチル-(2又は3-)ピロリル]メチル、2- [2-エチル-(1, 3, 4又は5-)ピロリル]エチル、1- [3-プロピル-(1, 2, 4又は5-)ピロリル]エチル、3- [1-ブチル-(2, 3又は4-)ピロリル]プロピル、4- [2-ペンチル-(1, 3, 4又は5-)ピロリル]ブチル、5- [3-ヘキシル-(1, 2, 4又は5-)ピロリル]ペンチル、6- [1, 2-ジメチル-(3, 4又は5-)ピロリル]ヘキシル、1, 1-ジメチル-2- [1, 2, 3-トリメチル-(4又は5-)ピロリル]エチル、2-メチル-3- [1-エチル-2-メチル-(3, 4又は5-)ピロリル]プロピル基等のピロール環上に置換基として炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を1~3個有することがあり、アルキル部分が炭素数が1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるピロリルアルキル基を例示できる。

10

【0098】

フェニル環上にシアノ基、低級アルコキシ基及び置換基として低級アルキルスルホニル基を有することのあるアミノ基なる群から選ばれた基が置換していてもよいベンゾイル基としては、例えば、ベンゾイル、4-シアノベンゾイル、2-アミノベンゾイル、3-アミノベンゾイル、4-アミノベンゾイル、3, 4-ジアミノベンゾイル、2, 4, 6-トリアミノベンゾイル、3-シアノベンゾイル、2-シアノベンゾイル、2, 3-ジシアノベンゾイル、3, 4, 5-トリアミノベンゾイル、(2-, 3-又は4-)メトキシベンゾイル、2-メチルスルホニルアミノベンゾイル、3-メチルスルホニルアミノベンゾイル、4-エチルスルホニルアミノベンゾイル、2-プロピルスルホニルアミノベンゾイル、3-イソプロピルスルホニルアミノベンゾイル、4-(2, 2-ジメチルプロピルスルホニルアミノ)ベンゾイル、2-(1-エチルプロピルスルホニルアミノ)ベンゾイル、3-ブチルスルホニルアミノベンゾイル、4-イソブチルスルホニルアミノベンゾイル、2-tert-ブチルスルホニルアミノベンゾイル、3-イソペンチルスルホニルアミノベンゾイル、4-ペンチルスルホニルアミノベンゾイル、2-ヘキシルスルホニルアミノベンゾイル、2-N, N-ジメチルスルホニルアミノベンゾイル基等のフェニル環上にシアノ基、置換基として炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基及び置換基として炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキルスルホニル基を1~2個有することのあるアミノ基なる群から選ばれた基が1~3個置換していてもよいベンゾイル基を例示できる。

20

30

【0099】

置換基として低級アルキル基(低級アルキル基上にハロゲン原子が置換していてもよい)を有していてもよいピリジル基としては、前記例示の低級アルキル基を1~3個有することのあるピリジル基を挙げることができる。ここで、低級アルキル基上には、置換基として前記例示のハロゲン原子を1~5個有していてもよい。具体的には、このような置換基として低級アルキル基(低級アルキル基上にハロゲン原子が置換していてもよい)を有していてもよいピリジル基には、例えば、(2-, 3-又は4-)ピリジル、2-メチル-(3-, 4-, 5-又は6-)ピリジル、3-エチル-(2-, 4-, 5-又は6-)ピリジル、4-プロピル-(2-又は3-)ピリジル、2-ブチル-(2-, 3-, 5-又は6-)ピリジル、3-tert-ブチル-(2-, 4-, 5-又は6-)ピリジル、4-ペンチル-(2-又は3-)ピリジル、2-ヘキシル-(3-, 4-, 5-又は6-)ピリジル、3-トリフルオロメチル(2-, 4-, 5-又は6-)ピリジル基等が含まれる。

40

【0100】

置換基として水酸基及びハロゲン原子なる群より選ばれた基を有することのある低級アルキル基としては、例えば、前記低級アルキル基に加えて、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2, 3-ジヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル、5, 5, 4-トリヒドロキシペンチル、5-ヒドロキシペンチル、6-ヒドロキシヘキシル、1-

50

ヒドロキシイソプロピル、2 - メチル - 3 - ヒドロキシプロピル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、クロロメチル、プロモメチル、フルオロメチル、ヨードメチル、ジフルオロメチル、ジプロモメチル、2 - クロロエチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、2, 2, 2 - トリクロロエチル、3 - クロロプロピル、2, 3 - ジクロロプロピル、4, 4, 4 - トリクロロブチル、4 - フルオロブチル、5 - クロロベンチル、3 - クロロ - 2 - メチルプロピル、5 - プロモヘキシル、5, 6 - ジプロモヘキシル、2 - ヒドロキシ - 3 - フルオロプロピル、2, 2 - ジクロロ - 3 - ヒドロキシブチル基等の置換基として水酸基及びハロゲン原子なる群より選ばれた基を1 ~ 3個有することのある炭素数1 ~ 6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を例示できる。

【0101】

フェニル環上にハロゲン原子、置換基としてハロゲン原子を有することのある低級アルキル基及びシアノ基なる群から選ばれた基が1 ~ 3個置換していてもよいフェニル基としては、例えば、フェニル、2 - クロロフェニル、3 - クロロフェニル、4 - クロロフェニル、2, 3 - ジクロロフェニル、2, 4 - ジクロロフェニル、2, 5 - ジクロロフェニル、3, 4 - ジクロロフェニル、2, 6 - ジクロロフェニル、3, 5 - ジクロロフェニル、2, 4, 6 - トリクロロフェニル、2 - フルオロフェニル、3 - フルオロフェニル、4 - フルオロフェニル、2, 5 - ジフルオロフェニル、2, 4 - ジフルオロフェニル、3, 4 - ジフルオロフェニル、3, 5 - ジフルオロフェニル、2, 6 - ジフルオロフェニル、2, 4, 6 - トリフルオロフェニル、2 - プロモフェニル、3 - プロモフェニル、4 - プロモフェニル、2 - ヨードフェニル、3 - ヨードフェニル、4 - ヨードフェニル、2, 3 - ジプロモフェニル、2, 4 - ジヨードフェニル、2 - トリフルオロメチルフェニル、3 - トリフルオロメチルフェニル、4 - トリフルオロメチルフェニル、2 - (プロモメチル)フェニル、3 - (2 - クロロエチル)フェニル、4 - (2, 3 - ジクロロプロピル)フェニル、4 - (4 - フルオロブチル)フェニル、3 - (5 - クロロベンチル)フェニル、4 - (5 - プロモヘキシル)フェニル、4 - (5, 6 - ジプロモヘキシル)フェニル、3, 4 - ジ(トリフルオロメチル)フェニル、3, 4 - ジ(4, 4, 4 - トリクロロブチル)フェニル、2, 4 - ジ(3 - クロロ - 2 - メチルプロピル)フェニル、2, 5 - ジ(3 - クロロプロピル)フェニル、2, 6 - ジ(2, 2, 2 - トリフルオロエチル)フェニル、3, 4, 5 - トリ(トリフルオロメチル)フェニル、4 - (2, 2, 2 - トリクロロエチル)フェニル、2 - メチル - 4 - トリフルオロメチルフェニル、3 - エチル - 4 - トリクロロメチルフェニル、2 - シアノフェニル、3 - シアノフェニル、4 - シアノフェニル、3, 4 - ジシアノフェニル、3, 5 - ジシアノフェニル、2, 4 - ジシアノフェニル、2, 5 - ジシアノフェニル、2, 6 - ジシアノフェニル、3, 4, 5 - トリシアノフェニル基等のフェニル環上にハロゲン原子；置換基としてハロゲン原子を1 ~ 3個有することのある炭素数1 ~ 6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基及びシアノ基なる群から選ばれた基が1 ~ 3個置換していてもよいフェニル基を例示できる。

【0102】

フェニル環上に置換基として低級アルコキシ基(低級アルコキシ基上にハロゲン原子が置換していてもよい)を有していてもよいフェノキシ基としては、例えば、フェノキシ、2 - メトキシフェノキシ、3 - メトキシフェノキシ、4 - メトキシフェノキシ、2 - エトキシフェノキシ、3 - エトキシフェノキシ、4 - エトキシフェノキシ、4 - イソプロポキシフェノキシ、3 - ブトキシフェノキシ、4 - ペンチルオキシフェノキシ、4 - ヘキシルオキシフェノキシ、3, 4 - ジメトキシフェノキシ、3, 4 - ジエトキシフェノキシ、2, 4 - ジメトキシフェノキシ、2, 5 - ジメトキシフェノキシ、2, 6 - ジメトキシフェノキシ、3, 4, 5 - トリメトキシフェノキシ、2 - トリフルオロメトキシフェノキシ、3 - トリフルオロメトキシフェノキシ、4 - トリフルオロメトキシフェノキシ、2 - (プロモメトキシ)フェノキシ、3 - (2 - クロロエトキシ)フェノキシ、4 - (2, 3 - ジクロロプロポキシ)フェノキシ、4 - (4 - フルオロブトキシ)フェノキシ、3 - (5 - クロロベンチルオキシ)フェノキシ、4 - (5 - プロモヘキシルオキシ)フェノキシ、4 - (5, 6 - ジプロモヘキシルオキシ)フェノキシ、3, 4 - ジ(トリフルオロメトキシ

10

20

30

40

50

)フェノキシ、3,4-ジ(4,4,4-トリクロロプロトキシ)フェノキシ、2,4-ジ(3-クロロ-2-メトキシプロピル)フェノキシ、2,5-ジ(3-クロロプロポキシ)フェノキシ、2,6-ジ(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ、3,4,5-トリ(トリフルオロメトキシ)フェノキシ、4-(2,2,2-トリクロロエトキシ)フェノキシ、2-メトキシ-4-トリフルオロメトキシフェノキシ、3-エトキシ-4-トリクロロメトキシフェノキシ等のフェニル環上に置換基としてハロゲン原子1~3個を有することのある炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基が1~3個置換していてもよいフェノキシ基を例示できる。

【0103】

R¹⁵とR¹⁶とが結合する窒素原子と共に、他の窒素原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく互いに結合して6員の飽和複素環としては、例えば、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル基を挙げるができる。

10

【0104】

キノリル低級アルキル基としては、例えば、(2,3,4,5,6,7又は8-)キノリルメチル、2-[(2,3,4,5,6,7又は8-)キノリル]エチル、1-[(2,3,4,5,6,7又は8-)キノリル]エチル、3-[(2,3,4,5,6,7又は8-)キノリル]プロピル、4-[(2,3,4,5,6,7又は8-)キノリル]ブチル、5-[(2,3,4,5,6,7又は8-)キノリル]ペンチル、6-[(2,3,4,5,6,7又は8-)キノリル]ヘキシル等のアルキル部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるキノリルアルキル基を挙げるができる。

20

【0105】

チアゾール環上に置換基としてフェニル基(フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのある低級アルキル基が置換していてもよい)を有することのあるチアゾリル低級アルキル基としては、例えば、[(2,4又は5-)チアゾリル]メチル、2-[(2,4又は5-)チアゾリル]エチル、1-[(2,4又は5-)チアゾリル]エチル、3-[(2,4又は5-)チアゾリル]プロピル、4-[(2,4又は5-)チアゾリル]ブチル、5-[(2,4又は5-)チアゾリル]ペンチル、6-[(2,4又は5-)チアゾリル]ヘキシル、1,1-ジメチル-2-[(2,4又は5-)チアゾリル]エチル、2-メチル-3-[(2,4又は5-)チアゾリル]プロピル、[2-フェニル-(4又は5-)チアゾリル]メチル、2-[4-フェニル-(2又は5-)チアゾリル]エチル、1-[5-フェニル-(2又は4-)チアゾリル]エチル、3-[2-フェニル-(2又は5-)チアゾリル]プロピル、4-(2,4-ジフェニル-5-チアゾリル)ブチル、5-(2,5-ジフェニル-4-チアゾリル)ペンチル、6-(4,5-ジフェニル-2-チアゾリル)ヘキシル、1,1-ジメチル-2-[2-フェニル-(4又は5-)チアゾリル]エチル、2-メチル-3-[4-フェニル-(2又は5-)チアゾリル]プロピル、[4-フェニル-(2又は5-)チアゾリル]メチル、[5-フェニル-(2又は4-)チアゾリル]メチル、(2,4-ジフェニル-5-チアゾリル)メチル、(2,5-ジフェニル-4-チアゾリル)メチル、(4,5-ジフェニル-2-チアゾリル)メチル、[2-(4-トルフルオロメチルフェニル)-チアゾール-5-イル]メチル等のチアゾール環上に置換基としてフェニル基(フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を1~3個有することのある炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基が置換していてもよい)を1~2個有することがあり、アルキル部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるチアゾリルアルキル基を例示できる。

30

40

【0106】

ベンズイミダゾール環上に置換基として低級アルキル基を1~3個有することのあるベンズイミダゾリル低級アルキル基としては、例えば、(1-,2-,4-,5-,6-又は7-)ベンズイミダゾリルメチル、1-メチル-(2-,4-,5-,6-又は7-)ベンズイミダゾリルメチル、2-[1-メチル-(2-,4-,5-,6-又は7-)ベンズイミダゾリルメチル]エチル、3-[1-メチル-(2-,4-,5-,6-又は7-)ベンズイミダゾリルメチル]プロピル、4-[1-メチル-(2-,4-,5-,6

50

- 又は 7 -) ベンズイミダゾリルメチル] ブチル、5 - [1 - メチル - (2 - 、 4 - 、 5 - 、 6 - 又は 7 -) ベンズイミダゾリルメチル] ペンチル、6 - [1 - メチル - (2 - 、 4 - 、 5 - 、 6 - 又は 7 -) ベンズイミダゾリルメチル] ヘキシル、2 - [2 - エチル - (1 - 、 4 - 、 5 - 、 6 - 又は 7 -) ベンズイミダゾリル] エチル、4 - プロピル - (1 - 、 2 - 、 5 - 、 6 - 又は 7 -) ベンズイミダゾリルメチル、5 - ブチル - (1 - 、 2 - 、 4 - 、 6 - 又は 7 -) ベンズイミダゾリルメチル、2 - [6 - ペンチル - (1 - 、 2 - 、 4 - 、 5 - 又は 7 -) ベンズイミダゾリル] エチル、3 - [7 - ヘキシル - (1 - 、 2 - 、 4 - 、 5 - 又は 6 -) ベンズイミダゾリル] プロピル、1 - エチル - (2 - 、 4 - 、 5 - 、 6 - 又は 7 -) ベンズイミダゾリルメチル、1 - ブチル - (2 - 、 4 - 、 5 - 、 6 - 又は 7 -) ベンズイミダゾリルメチル、1 - イソプロピル - (2 - 、 4 - 、 5 - 、 6 - 又は 7 -) ベンズイミダゾリルメチル、1 , 2 - ジメチル - (4 - 、 5 - 、 6 - 又は 7 -) ベンズイミダゾリルメチル、1 - メチル - 4 - エチル - (2 - 、 5 - 、 6 - 又は 7 -) ベンズイミダゾリルメチル、1 - プロピル - 5 - メチル - (2 - 、 4 - 、 6 - 又は 7 -) ベンズイミダゾリルメチル、1 , 2 , 5 - トリメチル - (4 - 、 6 - 又は 7 -) ベンズイミダゾリルメチル等のアルキル部分が炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であり、ベンズイミダゾール環上に置換基として炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を 1 ~ 3 個有することのあるベンズイミダゾリルアルキル基を例示できる。

【 0 1 0 7 】

1 , 2 , 4 - オキサジアゾール環上に置換基としてオキソ基を有することのある 1 , 2 , 4 - オキサジアゾリル低級アルキル基としては、例えば、(2 又は 5 -) 1 , 2 , 4 - オキサジアゾリルメチル、2 - [(2 又は 5 -) 1 , 2 , 4 - オキサジアゾリル] エチル、1 - [(2 又は 5 -) 1 , 2 , 4 - オキサジアゾリル] エチル、3 - [(2 又は 5 -) 1 , 2 , 4 - オキサジアゾリル] プロピル、4 - [(2 又は 5 -) 1 , 2 , 4 - オキサジアゾリル] ブチル、5 - [(2 又は 5 -) 1 , 2 , 4 - オキサジアゾリル] ペンチル、6 - [(2 又は 5 -) 1 , 2 , 4 - オキサジアゾリル] ヘキシル、1 , 1 - ジメチル - 2 - [(2 又は 5 -) 1 , 2 , 4 - オキサジアゾリル] エチル、2 - メチル - 3 - [(2 又は 5 -) 1 , 2 , 4 - オキサジアゾリル] プロピル、2 - オキソ - [(3 又は 5 -) 1 , 2 , 4 - オキサジアゾリル] メチル、5 - オキソ - [(2 又は 3 -) 1 , 2 , 4 - オキサジアゾリル] メチル、2 - [2 - オキソ - (3 又は 5 -) (1 , 2 , 4 - オキサジアゾリル)] エチル、1 - [5 - オキソ - (2 又は 3 -) 1 , 2 , 4 - オキサジアゾリル] エチル、3 - [(2 又は 5 -) 1 , 2 , 4 - オキサジアゾリル] プロピル、4 - [2 - オキソ (3 又は 5 -) 1 , 2 , 4 - オキサジアゾリル] ブチル、5 - [5 - オキソ (2 又は 3 -) 1 , 2 , 4 - オキサジアゾリル] ペンチル、6 - [2 - オキソ (3 又は 5 -) 1 , 2 , 4 - オキサジアゾリル] ヘキシル、1 , 1 - ジメチル - 2 - [5 - オキソ (2 又は 3 -) 1 , 2 , 4 - オキサジアゾリル] エチル、2 - メチル - 3 - [2 - オキソ (3 又は 5 -) 1 , 2 , 4 - オキサジアゾリル] プロピル基等の 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール環上に置換基としてオキソ基を有することがあり、アルキル部分が炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分枝鎖状アルキル基である 1 , 2 , 4 - オキサジアゾリルアルキル基を例示できる。

【 0 1 0 8 】

チオフェン環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるチエニル低級アルキル基としては、例えば、(2 - 又は 3 -) チエニルメチル、2 - [(2 - 又は 3 -) チエニル] エチル、1 - [(2 - 又は 3 -) チエニル] エチル、3 - [(2 - 又は 3 -) チエニル] プロピル、4 - [(2 - 又は 3 -) チエニル] ブチル、5 - [(2 - 又は 3 -) チエニル] ペンチル、6 - [(2 - 又は 3 -) チエニル] ヘキシル、1 , 1 - ジメチル - 2 - [(2 - 又は 3 -) チエニル] エチル、2 - メチル - 3 - [(2 - 又は 3 -) チエニル] プロピル、[5 - メチル - (2 - 、 3 - 又は 4 -) チエニル] メチル、2 - [5 - メチル - (2 - 、 3 - 又は 4 -) チエニル] エチル、1 - [4 - メチル - (2 - 、 3 - 又は 5 -) チエニル] エチル、3 - [5 - メチル - (2 - 、 3 - 又は 4 -) チエニル] プロピル、4 - [4 - エチル - (2 - 、 3 - 又は 5 -) チエニル] ブチル、5 - [5 - プロピル - (2 - 、 3 - 又は 4 -) チエニル] ペンチル、6 - [4 - ブチル - (2 - 、 3 - 又は 5 -

10

20

30

40

50

)チエニル]ヘキシル、1, 1-ジメチル-2-[4, 5-ジメチル-(2-又は3-)チエニル]エチル、2-メチル-3-[4-メチル-(2-, 3-又は5-)チエニル]プロピル基等のチオフェン環上に置換基として炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を有することがあり、アルキル部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるチエニルアルキル基を例示できる。

【0109】

イミダゾール環上に置換基として低級アルキル基及びハロゲン原子なる群より選ばれた基を1~3個有していてもよいイミダゾリル低級アルキル基としては、例えば、(1-, 2-, 4-又は5-)イミダゾリルメチル、2-[(1-, 2-, 4-又は5-)イミダゾリル]エチル、1-[(1-, 2-, 4-又は5-)イミダゾリル]エチル、3-[(1-, 2-, 4-又は5-)イミダゾリル]プロピル、4-[(1-, 2-, 4-又は5-)イミダゾリル]ブチル、5-[(1-, 2-, 4-又は5-)イミダゾリル]ペンチル、6-[(1-, 2-, 4-又は5-)イミダゾリル]ヘキシル、1, 1-ジメチル-2-[(1-, 2-, 4-又は5-)イミダゾリル]エチル、2-メチル-3-[(1-, 2-, 4-又は5-)イミダゾリル]プロピル、1-メチル-(2-, 4-又は5-)イミダゾリルメチル、2-メチル-(1-, 4-又は5-)イミダゾリルメチル、4-メチル-(1-, 2-又は5-)イミダゾリルメチル、5-メチル-(1-, 2-又は4-)イミダゾリルメチル、2-[1-メチル-(2-, 4-又は5-)イミダゾリル]エチル、2-[2-メチル-(1-, 4-又は5-)イミダゾリル]エチル、2-[4-メチル-(1-, 2-又は5-)イミダゾリル]エチル、2-[5-メチル-(1-, 2-又は4-)イミダゾリル]エチル、1-[1-メチル-(2-, 4-又は5-)イミダゾリル]エチル、3-[2-メチル-(1-, 4-又は5-)イミダゾリル]プロピル、4-[4-メチル-(1-, 2-又は5-)イミダゾリル]ブチル、5-[5-メチル-(1-, 2-又は4-)イミダゾリル]ペンチル、6-[1-メチル-(2-, 4-又は5-)イミダゾリル]ヘキシル、1, 1-ジメチル-2-[2-メチル-(1-, 4-又は5-)イミダゾリル]エチル、2-メチル-3-[4-メチル-(1-, 2-又は5-)イミダゾリル]プロピル、1-クロロ-(2-, 4-又は5-)イミダゾリルメチル、2-クロロ-(1-, 4-又は5-)イミダゾリルメチル、4-クロロ-(1-, 2-又は5-)イミダゾリルメチル、5-クロロ-(1-, 2-又は4-)イミダゾリルメチル、1-フルオロ-(2-, 4-又は5-)イミダゾリルメチル、2-プロモ-(1-, 4-又は5-)イミダゾリルメチル、4-ヨード-(1-, 2-又は5-)イミダゾリルメチル、5-フルオロ-(1-, 2-又は4-)イミダゾリルメチル、1, 2, 4-トリクロロ-5-イミダゾリルメチル基等のイミダゾール環上に置換基として炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基及びハロゲン原子なる群より選ばれた基を1~3個有することがあり、アルキル部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるイミダゾリルアルキル基を挙げることができる。

【0110】

テトラヒドロキノリン環上に置換基としてオキソ基を有することのある1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル基としては、例えば、(1, 3, 4, 5, 6, 7又は8-)1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル、2-オキソ-(1, 3, 4, 5, 6, 7又は8-)1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル、4-オキソ-(1, 2, 3, 5, 6, 7又は8-)1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル、2, 4-ジオキソ-(1, 3, 5, 6, 7又は8-)1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル基等のテトラヒドロキノリン環上に置換基としてオキソ基を1~2個を有することのある1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル基を例示できる。

【0111】

イソキサゾール環上に置換基として低級アルキル基を1~3個有していてもよいイソキサゾリル低級アルキル基としては、例えば、(3-, 4-又は5-)イソキサゾリルメチル、2-[(3-, 4-又は5-)イソキサゾリル]エチル、1-[(3-, 4-又は5-)イソキサゾリル]エチル、3-[(3-, 4-又は5-)イソキサゾリル]プロピル

10

20

30

40

50

、4 - [(3 - 、 4 - 又は 5 -) イソキサゾリル] ブチル、5 - [(3 - 、 4 - 又は 5 -) イソキサゾリル] ペンチル、6 - [(3 - 、 4 - 又は 5 -) イソキサゾリル] ヘキシル、1, 1 - ジメチル - 2 - [(3 - 、 4 - 又は 5 -) イソキサゾリル] エチル、2 - メチル - 3 - [(3 - 、 4 - 又は 5 -) イソキサゾリル] プロピル、5 - メチル - (3 - 又は 4 -) イソキサゾリルメチル、3, 5 - ジメチル - 4 - イソキサゾリルメチル基等のイソキサゾール環上に置換基として前記例示の低級アルキル基を 1 ~ 2 個有することのあるイソキサゾリルアルキル基を挙げることができる。

【 0 1 1 2 】

イミダゾ [2 , 1 - b] チアゾリル低級アルキル基としては、例えば、イミダゾ [2 , 1 - b] チアゾール - (2 - 、 3 - 、 5 - 又は 6 -) イルメチル、2 - [イミダゾ [2 , 1 - b] チアゾール - (2 - 、 3 - 、 5 - 又は 6 -) イル] エチル、1 - [イミダゾ [2 , 1 - b] チアゾール - (2 - 、 3 - 、 5 - 又は 6 -) イル] エチル、3 - [イミダゾ [2 , 1 - b] チアゾール - (2 - 、 3 - 、 5 - 又は 6 -) イル] プロピル、4 - [イミダゾ [2 , 1 - b] チアゾール - (2 - 、 3 - 、 5 - 又は 6 -) イル] ブチル、5 - [イミダゾ [2 , 1 - b] チアゾール - (2 - 、 3 - 、 5 - 又は 6 -) イル] ペンチル、6 - [イミダゾ [2 , 1 - b] チアゾール - (2 - 、 3 - 、 5 - 又は 6 -) イル] ヘキシル、1, 1 - ジメチル - 2 - [イミダゾ [2 , 1 - b] チアゾール - (2 - 、 3 - 、 5 - 又は 6 -) イル] エチル、2 - メチル - 3 - [イミダゾ [2 , 1 - b] チアゾール - (2 - 、 3 - 、 5 - 又は 6 -) イル] プロピル基等のアルキル部分が炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるイミダゾ [2 , 1 - b] チアゾリルアルキル基を挙げることができる。

【 0 1 1 3 】

3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン環上に置換基として低級アルキル基を有していてもよい 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジニル低級アルキル基としては、例えば、3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - (2 - 、 3 - 、 4 - 、 5 - 、 6 - 、 7 - 又は 8 -) イルメチル、2 - [3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - (2 - 、 3 - 、 4 - 、 5 - 、 6 - 、 7 - 又は 8 -) イル] エチル、1 - [3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - (2 - 、 3 - 、 4 - 、 5 - 、 6 - 、 7 - 又は 8 -) イル] エチル、3 - [3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - (2 - 、 3 - 、 4 - 、 5 - 、 6 - 、 7 - 又は 8 -) イル] プロピル、4 - [3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - (2 - 、 3 - 、 4 - 、 5 - 、 6 - 、 7 - 又は 8 -) イル] ブチル、5 - [3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - (2 - 、 3 - 、 4 - 、 5 - 、 6 - 、 7 - 又は 8 -) イル] ペンチル、6 - [3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - (2 - 、 3 - 、 4 - 、 5 - 、 6 - 、 7 - 又は 8 -) イル] ヘキシル、1, 1 - ジメチル - 2 - [3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - (2 - 、 3 - 、 4 - 、 5 - 、 6 - 、 7 - 又は 8 -) イル] エチル、2 - メチル - 3 - [3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - (2 - 、 3 - 、 4 - 、 5 - 、 6 - 、 7 - 又は 8 -) イル] プロピル、[4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - (2 - 、 3 - 、 4 - 、 5 - 、 6 - 、 7 - 又は 8 -) イル] メチル基等の 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン環上に置換基として炭素数 1 ~ 6 の直鎖または分岐鎖状アルキル基を 1 ~ 3 個有することがあり、アルキル部分が炭素数 1 ~ 6 の直鎖または分岐鎖状アルキル基である 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジニルアルキル基を挙げることができる。

【 0 1 1 4 】

ピラゾール環上に置換基として低級アルキル基及びハロゲン原子なる群より選ばれた基を 1 ~ 3 個有していてもよいピラゾリル低級アルキル基としては、例えば、アルキル部分が炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分岐鎖状アルキル基であるピラゾリルアルキル基を挙げることができる。ここで、ピラゾール環上には、前記例示の低級アルキル基及び前記例示のハロゲン原子なる群から選ばれた基を 1 ~ 3 個有していてもよい。具体的には、このようなピラゾール環上に置換基として低級アルキル基及びハロゲン原子なる群より選ばれた基を 1

10

20

30

40

50

～ 3個有していてもよいピラゾリル低級アルキル基には、例えば、ピラゾール(1 -、3 -、4 -又は5 -)イルメチル、2 - [ピラゾール - (1 -、3 -、4 -又は5 -)イル]エチル、1 - [ピラゾール - (1 -、3 -、4 -又は5 -)イル]エチル、3 - [ピラゾール - (1 -、3 -、4 -又は5 -)イル]プロピル、4 - [ピラゾール - (1 -、3 -、4 -又は5 -)イル]ブチル、5 - [ピラゾール - (1 -、3 -、4 -又は5 -)イル]ペンチル、6 - [ピラゾール - (1 -、3 -、4 -又は5 -)イル]ヘキシル、1, 1 - ジメチル - 2 - [ピラゾール - (1 -、3 -、4 -又は5 -)イル]エチル、2 - メチル - 3 - [ピラゾール - (1 -、3 -、4 -又は5 -)イル]プロピル、[(1, 3 -、1, 4 -又は3, 4 -)ジメチルピラゾール - 5 - イル]メチル、2 - [(1, 3 -、1, 4 -又は3, 4 -)ジメチルピラゾール - 5 - イル]エチル、[1 - メチル - 4 - クロロピラゾール - (3 -又は5 -)イル]メチル、2 - [1 - メチル - 4 - クロロピラゾール - (3 -又は5 -)イル]エチル基等が含まれる。

10

【0115】

ジヒドロピリジン環上に置換基としてオキソ基を有することのあるジヒドロピリジル低級アルキル基としては、例えば、アルキル部分が炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるジヒドロピリジルアルキル基を挙げることができる。ここで、ジヒドロピリジン環上には、置換基として、オキソ基を1個有していてもよい。具体的には、このようなジヒドロピリジン環上に置換基としてオキソ基を有することのあるジヒドロピリジル低級アルキル基には、例えば、1, 2 - ジヒドロピリジン - (1 -、2 -、3 -、4 -、5 -又は6 -)イルメチル、2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - (1 -、3 -、4 -、5 -又は6 -)イルメチル、2 - [1, 2 - ジヒドロピリジン - (1 -、2 -、3 -、4 -、5 -又は6 -)イル]エチル、1 - [1, 2 - ジヒドロピリジン - (1 -、2 -、3 -、4 -、5 -又は6 -)イル]エチル、3 - [1, 2 - ジヒドロピリジン - (1 -、2 -、3 -、4 -、5 -又は6 -)イル]プロピル、4 - [1, 2 - ジヒドロピリジン - (1 -、2 -、3 -、4 -、5 -又は6 -)イル]ブチル、5 - [1, 2 - ジヒドロピリジン - (1 -、2 -、3 -、4 -、5 -又は6 -)イル]ペンチル、6 - [1, 2 - ジヒドロピリジン - (1 -、2 -、3 -、4 -、5 -又は6 -)イル]ヘキシル、1, 1 - ジメチル - 2 - [1, 2 - ジヒドロピリジン - (1 -、2 -、3 -、4 -、5 -又は6 -)イル]エチル、2 - メチル - 3 - [1, 2 - ジヒドロピリジン - (1 -、2 -、3 -、4 -、5 -又は6 -)イル]プロピル基等が含まれる。

20

30

【0116】

モルホリノ低級アルキル基としては、例えば、モルホリノメチル、2 - モルホリノエチル、1 - モルホリノエチル、3 - モルホリノプロピル、4 - モルホリノブチル、5 - モルホリノペンチル、6 - モルホリノヘキシル、1, 1 - ジメチル - 2 - モルホリノエチル、2 - メチル - 3 - モルホリノプロピル基等のアルキル部分が炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるモルホリノアルキル基を挙げることができる。

【0117】

フェニル環上に置換基として低級アルコキシ基を有することのあるフェニル低級アルケニル基としては、例えば、アルケニル部分が炭素数2～6の直鎖又は分枝鎖状のアルケニル基であり、二重結合を1～3個有するフェニルアルケニル基を例示できる。ここで当該フェニルアルケニル基のフェニル環は、前記例示の低級アルコキシ基を1～3個有していてもよい。具体的には、このようなフェニル環上に置換基として低級アルコキシ基を有することのあるフェニル低級アルケニル基には、例えば、スチリル、3 - フェニル - 2 - プロペニル(慣用名: シンナミル)、4 - フェニル - 2 - ブテニル、4 - フェニル - 3 - ブテニル、5 - フェニル - 4 - ペンテニル、5 - フェニル - 3 - ペンテニル、6 - フェニル - 5 - ヘキセニル、6 - フェニル - 4 - ヘキセニル、6 - フェニル - 3 - ヘキセニル、4 - フェニル - 1, 3 - プタジエニル、6 - フェニル - 1, 3, 5 - ヘキサトリエニル、2 - [(2 -、3 -又は4 -)メトキシフェニル]ビニル、2 - [(2 -、3 -又は4 -)エトキシフェニル]ビニル、3 - [(2 -、3 -又は4 -)メトキシフェニル] - 2 - プロペニル、3 - [(2 -、3 -又は4 -)エトキシフェニル] - 2 - プロペニル、3 - [

40

50

(2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-又は3,5-)ジメトキシフェニル]-2-プロピニル、4-[(2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,5-又は2,4,6-)トリエトキシフェニル]-2-ブテニル基等が含まれる。

【0118】

低級アルカノイル基としては、例えば、炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルカノイルオキシ基をあげることができる。

【0119】

本発明化合物の製造方法につき、以下に説明する。

【0120】

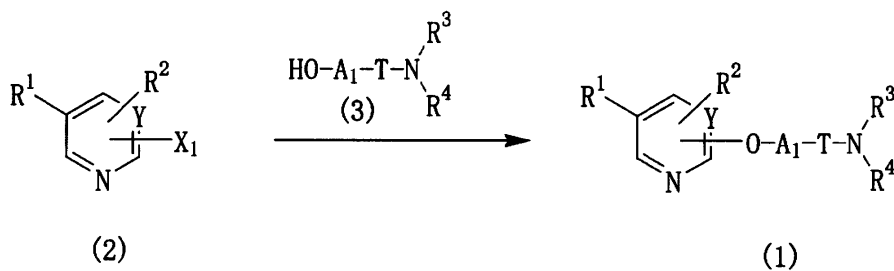
本発明化合物は、例えば、下記反応式-1~反応式-13に示すようにして製造される

10

[反応式-1]

【0121】

【化7】



20

【0122】

[式中、R¹、R²、R³、R⁴、Y、T及びA₁は前記に同じ。X₁はハロゲン原子を示す。]

【0123】

化合物(2)と化合物(3)との反応は、一般に適当な溶媒中又は無溶媒下、塩基性化合物の存在下又は非存在下にて行われる。

【0124】

用いられる不活性溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、モノグリム、ジグリム等のエーテル類、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール、エチレングリコール等の低級アルコール類、酢酸等の脂肪酸、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、アセトニトリル、ピリジン、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ヘキサメチル燐酸トリアミド又はこれらの混合溶媒等を挙げることができる。

30

【0125】

塩基性化合物としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸セシウム等の炭酸塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム等の金属水酸化物、水素化ナトリウム、水素化カリウム、カリウム、ナトリウム、ナトリウムアミド、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、ナトリウム-n-ブトキシド等の金属アルコラート類、ピリジン、イミダゾール、N-エチルジイソプロピルアミン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノネン-5(DBN)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン-7(DBU)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)等の有機塩基又はこれらの混合物を挙げることができる。

40

【0126】

50

塩基性化合物の存在下で反応を行う場合、塩基性化合物は、化合物(2)に対して通常少なくとも等モル量、好ましくは等モル～10倍モル量使用するのがよい。

【0127】

化合物(3)は、化合物(2)に対して通常少なくとも等モル量、好ましくは等モル～10倍モル量用いられる。

【0128】

該反応は、通常 -30～200、好ましくは -30～150 程度にて行われ、一般に5分～80時間程度にて反応は終了する。

【0129】

この反応の反応系内には、沃化ナトリウム、沃化カリウム等のアルカリ金属ハロゲン化合物等を添加してもよいし、相間移動触媒を添加してもよい。

【0130】

相間移動触媒としては、例えば、テトラブチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムブロミド、テトラブチルアンモニウムフルオリド、テトラブチルアンモニウムアイオダイド、テトラブチルアンモニウムヒドロキシド、亜硫酸水素テトラブチルアンモニウム、トリブチルメチルアンモニウムクロリド、トリブチルベンジルアンモニウムクロリド、テトラペンチルアンモニウムクロリド、テトラペンチルアンモニウムブロミド、テトラヘキシルアンモニウムクロリド、ベンジルジメチルオクチルアンモニウムクロリド、メチルトリヘキシルアンモニウムクロリド、ベンジルジメチルオクタデカニルアンモニウムクロリド、メチルトリデカニルアンモニウムクロリド、ベンジルトリプロピルアンモニウムクロリド、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド、フェニルトリエチルアンモニウムクロリド、テトラエチルアンモニウムクロリド、テトラメチルアンモニウムクロリド等の炭素数1～18の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基、アルキル部分の炭素数が1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるフェニルアルキル基及びフェニル基なる群より選ばれた基が置換した4級アンモニウム塩、テトラブチルホスホニウムクロリド等の炭素数1～18の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基が置換したホスホニウム塩、1-ドデカニルピリジニウムクロリド等の炭素数1～18の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基が置換したピリジニウム塩等を例示できる。これらの相間移動触媒は、1種単独で又は2種以上混合して用いられる。

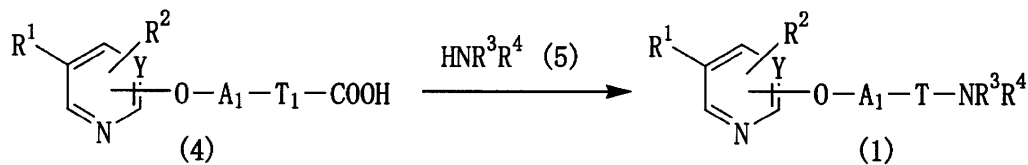
【0131】

相間移動触媒は、化合物(2)に対して、通常0.1倍モル～等モル量、好ましくは0.1～0.5倍モル量用いられる。

[反応式-2]

【0132】

【化8】



【0133】

[式中R¹、R²、R³、R⁴、Y及びA₁は前記に同じ。T₁は、基-N(R¹、R⁴)-B₄-、基-B₅-又は直接結合を示す。ここでR¹、R⁴、B₄及びB₅は前記に同じ。]

【0134】

化合物(4)と化合物(5)との反応には、公知のアミド結合生成反応を広く適用することができる。具体的には、(イ)混合酸無水物法、即ちカルボン酸(4)にアルキルハロカルボン酸を反応させて混合酸無水物とし、これにアミン(5)を反応させる方法、(ロ)活性エステル法、即ちカルボン酸(4)をフェニルエステル、p-ニトロフェニルエステル、N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル等の活性エステル、又はベンズオキサゾリン-2-チオンとの活性アミドとし、こ

10

20

30

40

50

れにアミン(5)を反応させる方法、(八)カルボジイミド法、即ちカルボン酸(4)にアミン(5)をジシクロヘキシルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(WSC)、カルボニルジイミダゾール等の活性化剤の存在下に縮合反応させる方法、(二)その他の方法、例えばカルボン酸(4)を無水酢酸等の脱水剤によりカルボン酸無水物とし、これにアミン(5)を反応させる方法、カルボン酸(4)と低級アルコールとのエステルにアミン(5)を高圧高温下に反応させる方法、カルボン酸(4)の酸ハロゲン化物、即ちカルボン酸ハライドにアミン(5)を反応させる方法等を挙げることができる。

【0135】

上記混合無水物法(イ)において用いられる混合酸無水物は、通常のショッテン-バウマン反応により得られ、これを通常単離することなくアミン(5)と反応させることにより一般式(1)の本発明化合物が製造される。

10

【0136】

上記ショッテン-バウマン反応は、塩基性化合物の存在下に行われる。

【0137】

用いられる塩基性化合物としては、ショッテン-バウマン反応に慣用の化合物、例えば、トリエチルアミン、トリメチルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン、N-エチルジイソプロピルアミン、ジメチルアミノピリジン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノネン-5(DBN)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン-7(DBU)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)等の有機塩基、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム等の金属水酸化物、水素化カリウム、水素化ナトリウム、カリウム、ナトリウム、ナトリウムアミド、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート等の金属アルコラート類等の無機塩基等が挙げられる。これらの塩基性化合物は、1種単独で又は2種以上混合して用いられる。該反応は、通常-20~100程度、好ましくは0~50程度において行われ、反応時間は5分~10時間程度、好ましくは5分~2時間程度である。

20

【0138】

得られた混合酸無水物とアミン(5)との反応は、通常-20~150程度、好ましくは10~50程度にて行われ、反応時間は5分~10時間程度、好ましくは5分~5

30

【0139】

混合酸無水物法は一般に溶媒中で行われる。用いられる溶媒としては混合酸無水物法に慣用されている溶媒がいずれも使用可能であり、具体的には、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル類、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル等のエステル類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチル燐酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒又はこれらの混合溶媒等が挙げられる。

【0140】

混合酸無水物法において使用されるアルキルハロカルボン酸としては、例えば、クロロ蟻酸メチル、プロモ蟻酸メチル、クロロ蟻酸エチル、プロモ蟻酸エチル、クロロ蟻酸イソブチル等が挙げられる。

40

【0141】

混合酸無水物法におけるカルボン酸(4)とアルキルハロカルボン酸とアミン(5)との使用割合は、通常等モルずつとするのがよいが、アミン(5)に対してアルキルハロカルボン酸及びカルボン酸(4)をそれぞれ等モル~1.5倍モル量程度の範囲内で使用することができる。

【0142】

前記活性化剤の存在下に縮合反応させる方法(八)においては、適当な溶媒中、塩基性

50

化合物の存在下又は非存在下に行われる。ここで使用される溶媒及び塩基性化合物としては、前記その他の方法(二)のカルボン酸ハライドにアミン(5)を反応させる方法で用いた溶媒及び塩基性化合物をいずれも使用することができる。活性化剤の使用量は、化合物(5)に対して通常少なくとも等モル量、好ましくは等モル～5倍モル量とするのがよい。活性化剤としてWSCを使用する場合は、反応系内に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール及び/又は塩酸等の酸を添加することにより、反応を有利に進行させることができる。該反応は、通常-20～180 程度、好ましくは0～150 程度にて行われ、一般に5分～90時間程度で反応は完結する。

【0143】

また前記その他の方法(二)の内で、カルボン酸ハライドにアミン(5)を反応させる方法を採用する場合、該反応は塩基性化合物の存在下に、適当な溶媒中で行われる。用いられる塩基性化合物としては、公知のものを広く使用でき、例えば上記ショッテン-バウマン反応に用いられる塩基性化合物をいずれも使用することができる。溶媒としては、例えば上記混合酸無水物法に用いられる溶媒の他に、メタノール、エタノール、イソプロパノール、プロパノール、ブタノール、3-メトキシ-1-ブタノール、エチルセロソルブ、メチルセロソルブ等のアルコール類、アセトニトリル、ピリジン、アセトン、水等を挙げることができる。アミン(5)とカルボン酸ハライドとの使用割合としては、特に限定がなく広い範囲内で適宜選択すればよいが、通常前者に対して後者を少なくとも等モル量程度、好ましくは等モル～5倍モル量程度とするのがよい。該反応は通常-20～180 程度、好ましくは0～150 程度にて行われ、一般に5分～50時間程度で反応は完結する。

【0144】

更に上記反応式-2に示すアミド結合生成反応は、カルボン酸(4)とアミン(5)とを、トリフェニルホスフィン、ジフェニルホスフィニルクロリド、フェニル-N-フェニルホスホラミドクロリデート、ジエチルクロロホスフェート、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルリン酸アジド、ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィニッククロリド等の燐化合物の縮合剤の存在下に反応させる方法によっても行うことができる。前記縮合剤は、1種単独で又は2種以上混合して用いられる。

【0145】

該反応は、上記カルボン酸ハライドにアミン(5)を反応させる方法において用いられる溶媒及び塩基性化合物の存在下に、通常-20～150 程度、好ましくは0～100 程度付近にて行われ、一般に5分～30時間程度にて反応は終了する。縮合剤及びカルボン酸(4)は、アミン(5)に対してそれぞれ少なくとも等モル量程度、好ましくは等モル～2倍モル量程度使用するのがよい。

[反応式-3]

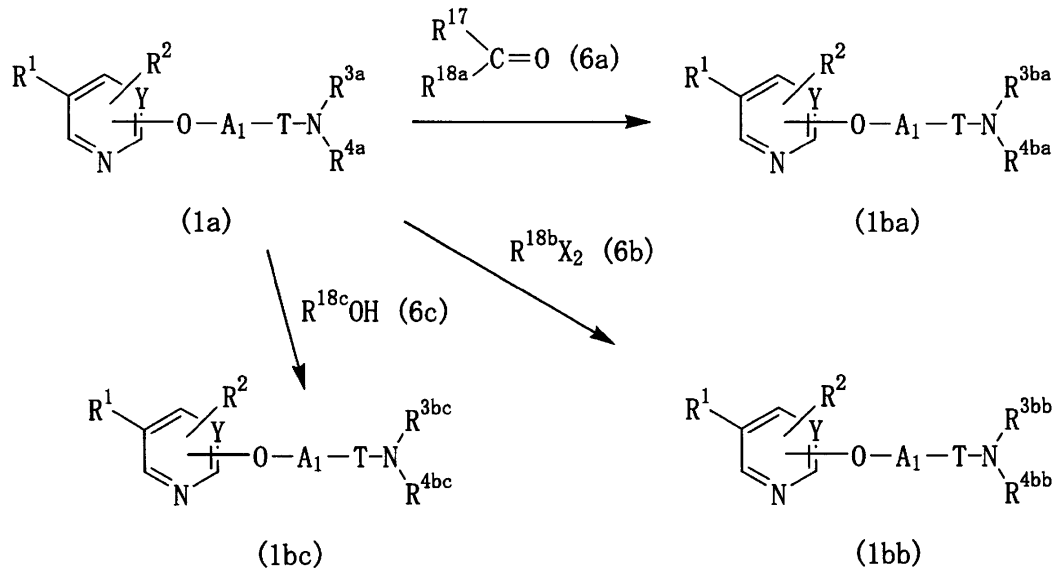
【0146】

10

20

30

【化9】



10

【0147】

[式中、R¹、R²、Y、T及びA₁は前記に同じ。

R^{3a}及びR^{4a}は、複素環基上に二級アミンを少なくとも1個有している以外は、前記R³及びR⁴で定義されている5～10員環の飽和複素環基と同じである。

20

R^{3ba}及びR^{4ba}は、複素環基上に基R¹⁷(R^{18a})CH-が置換した三級アミンを少なくとも1個有している以外は、前記R³及びR⁴で定義されている5～10員環の飽和複素環基と同じである。

R¹⁷は、水素原子又は低級アルキル基を示す。

R^{18a}は、水素原子；フェニル環上に置換基としてシアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、置換基としてハロゲン原子又は低級アルコキシ基を有することのある低級アルキル基、置換基としてハロゲン原子を有することのある低級アルコキシ基、水酸基、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノスルホニル基、低級アルキルアミノカルボニル基、置換基として低級アルキル基又は低級アルコキシ低級アルキル基を有することのあるテトラゾリル基、低級アルキニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、1,2,4-トリアゾリル基、イミダゾリル基、ピペリジニル基及び低級アルキレンジオキシ基なる群から選ばれた基が1～3個置換していてもよいフェニル基を1～2個有する低級アルキル基；フェニル環上に置換基としてシアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、置換基としてハロゲン原子又は低級アルコキシ基を有することのある低級アルキル基、置換基としてハロゲン原子を有することのある低級アルコキシ基、水酸基、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノスルホニル基、低級アルキルアミノカルボニル基、置換基として低級アルキル基又は低級アルコキシ低級アルキル基を有することのあるテトラゾリル基、低級アルキニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、1,2,4-トリアゾリル基、イミダゾリル基、ピペリジニル基及び低級アルキレンジオキシ基なる群から選ばれた基が1～3個置換していてもよいフェニル基；ピリジン環上に置換基として水酸基、置換基として水酸基を有することある低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルキル基及びシアノ基なる群から選ばれた基を1～3個有することのあるピリジル低級アルキル基；ピリジン環上に置換基として水酸基、置換基として水酸基を有することある低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基及びシアノ基なる群から選ばれた基を1～3個有することのあるピリジル基；ピロール環上に置換基として低級アルキル基を1～3個有することのあるピロリル低級アルキル基；ピロール環上に置換基として低級アルキル基を1～3個有することのあるピロリル基；置換基として水酸基及びハロゲン原子なる群より選ばれた基を有することのある低級アルキル基；基-(B₆CO)t-N(R¹⁵)R¹⁶；キノリル低級アルキル基；キノリル基；チアゾール環上に置換基としてフェニル基を有することのあるチアゾリル低級アルキル基、チア

30

40

50

ゾール環上に置換基としてフェニル基を有することのあるチアゾリル基；ベンズイミダゾール環上に置換基として低級アルキル基を1～3個有することのあるベンズイミダゾリル低級アルキル基；ベンズイミダゾール環上に置換基として低級アルキル基を1～3個有することのあるベンズイミダゾリル基；1, 2, 4 - オキサジアゾール環上に置換基としてオキソ基を有することのある1, 2, 4 - オキサジアゾリル低級アルキル基；1, 2, 4 - オキサジアゾール環上に置換基としてオキソ基を有することのある1, 2, 4 - オキサジアゾリル基；シクロアルキル低級アルキル基；シクロアルキル基；チオフェン環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるチエニル低級アルキル基；チオフェン環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるチエニル基；イミダゾール環上に置換基として低級アルキル基及びハロゲン原子なる群より選ばれた基を1～3個有していてもよいイミダゾリル低級アルキル基；イミダゾール環上に置換基として低級アルキル基及びハロゲン原子なる群より選ばれた基を1～3個有していてもよいイミダゾリル基；イソキサゾール環上に置換基として低級アルキル基を1～3個有していてもよいイソキサゾリル低級アルキル基；イソキサゾール環上に置換基として低級アルキル基を1～3個有していてもよいイソキサゾリル基；イミダゾ[2, 1-b]チアゾリル低級アルキル基；イミダゾ[2, 1-b]チアゾリル基；3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン環上に置換基として低級アルキル基を有していてもよい3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジニル低級アルキル基；3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン環上に置換基として低級アルキル基を有していてもよい3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジニル基；ピラゾール環上に置換基として低級アルキル基及びハロゲン原子なる群より選ばれた基を1～3個有していてもよいピラゾリル低級アルキル基；ピラゾール環上に置換基として低級アルキル基及びハロゲン原子なる群より選ばれた基を1～3個有していてもよいピラゾリル基；ジヒドロピリジン環上に置換基としてオキソ基を有することのあるジヒドロピリジル低級アルキル基；ジヒドロピリジン環上に置換基としてオキソ基を有することのあるジヒドロピリジル基；モルホリノ低級アルキル基；モルホリノ基；又はフェニル環上に置換基として低級アルコキシ基を有することのあるフェニル低級アルケニル基を示す。

10

20

また、 R^{17} 及び R^{18a} は、これらが結合する炭素原子と共にシクロアルキル基又はテトラヒドロ - 4 H - ピラニル基を形成してもよい。

化合物(1ba)における基 R^{17} (R^{18a})CH - のアルキル部分の炭素数は、6未満とする。

30

X_2 はハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基等の低級アルカンスルホニルオキシ基又はp - トルエンスルホニルオキシ基等のアリールスルホニルオキシ基を示す。

R^{3bb} 及び R^{4bb} は、複素環基上に基 R^{18b} が置換した三級アミンを少なくとも1個有している以外は、前記 R^3 及び R^4 で定義されている5～10員環の飽和複素環基と同じである。

R^{3bc} 及び R^{4bc} は、複素環基上に基 R^{18c} が置換した三級アミンを少なくとも1個有している以外は、前記 R^3 及び R^4 で定義されている5～10員環の飽和複素環基と同じである。

R^{18b} は、 R^3 及び R^4 が結合して形成される複素環基の置換基である前記(1)、(2)、(3)、(5)、(6)、(7)、(9)、(10)、(12)(但しtが1である)、(13)、(14)、(15)、(16)、(17)、(18)、(19)、(21)、(22)、(23)、(24)、(25)、(26)、(27)、(28)、(29)、又は(30)と同じ基である。

40

R^{18c} は、 R^3 及び R^4 が結合して形成される複素環基の置換基である前記(4)、(8)又は(31)と同じ基である。]

【0148】

化合物(1a)と化合物(6a)との反応は、例えば、無溶媒又は適当な溶媒中、還元剤の存在下に行われる。この方法を、以下「A法」という。

【0149】

ここで使用される溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、イソプロパノ

50

ール、ブタノール、tert-ブタノール、エチレングリコール等の低級アルコール類、アセトニトリル、蟻酸、酢酸等の脂肪酸、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサソ、モノグライム、ジグライム等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類又はこれらの混合溶媒等を例示できる。

【0150】

還元剤としては、例えば、蟻酸、蟻酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等の脂肪酸又はそのアルカリ金属塩、水素化硼素ナトリウム、水素化シアノ硼素ナトリウム、水素化トリアセチルオキシ硼素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム等の水素化還元剤又はこれらの水素化還元剤の混合物、パラジウム-黒、パラジウム-炭素、酸化白金、白金黒、ラネーニッケル等の接触水素還元剤等を例示できる。

10

【0151】

還元剤として蟻酸、蟻酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等の脂肪酸又はそのアルカリ金属塩を使用する場合、反応温度は、通常室温～200程度、好ましくは50～150程度付近が適当であり、該反応は一般に10分～10時間程度にて終了する。脂肪酸又はそのアルカリ金属塩は、化合物(1a)に対して大過剰量使用するのがよい。

【0152】

水素化還元剤を使用する場合、反応温度は、通常-80～100程度、好ましくは-80～70程度が適当であり、該反応は一般に30分～60時間程度で終了する。水素化還元剤は、化合物(1a)に対して、通常等モル～20倍モル量程度、好ましくは等モル～6倍モル程度用いられる。特に水素化還元剤として水素化アルミニウムリチウムを使用する場合、溶媒はジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサソ、モノグライム、ジグライム等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類を使用するのが好ましい。該反応の反応系内に、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N-エチル-N,N-ジイソプロピルアミン等のアミン類、又はモレキュラーシーヴス3A(MS-3A)、モレキュラーシーヴス4A(MS-4A)等のモレキュラーシーヴスを添加してもよい。

20

【0153】

接触水素還元剤を使用する場合、通常常圧～20気圧程度、好ましくは常圧～10気圧程度の水素雰囲気中で、又は蟻酸、蟻酸アンモニウム、シクロヘキセン、抱水ヒドラジン等の水素供与剤の存在下で、通常-30～100程度、好ましくは0～60程度の温度で反応を行なうのがよい。該反応は、一般に1～12時間程度で終了する。接触水素還元剤は、化合物(1a)に対して、通常0.1～40重量%、好ましくは1～20重量%程度用いられる。

30

【0154】

化合物(1a)と化合物(6a)との反応において、化合物(6a)は、化合物(1a)に対して通常少なくとも等モル量、好ましくは等モル～大過剰量用いられる。

【0155】

化合物(6a)において、R¹⁷及びR^{18a}が、これらが結合する炭素原子と共にシクロアルキル環又はテトラヒドロ-4H-ピラン環を形成する化合物を出発物質として用いて、水素化還元剤を使用する条件下で反応を行う場合、化合物(6a)に代えて、出発物質として[(1-エトキシシクロプロピル)オキシ]トリメチルシラン等のシクロアルキルオキシトリアルキルシランを用い、反応系内に前述の化合物(6a)を生成させてもよい。

40

【0156】

化合物(1a)と化合物(6b)との反応は、前記反応式-1における化合物(2)と化合物(3)との反応と同様の反応条件下に行われる。

【0157】

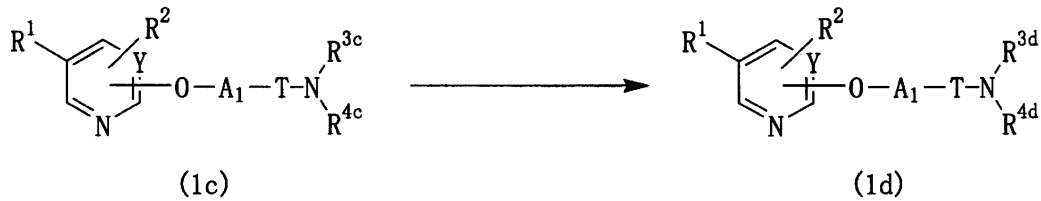
化合物(1a)と化合物(6c)との反応は、前記反応式-2における化合物(4)と化合物(5)との反応と同様の反応条件下に行われる。

50

[反応式 - 4]

【 0 1 5 8 】

【 化 1 0 】



【 0 1 5 9 】

[式中、 R^1 、 R^2 、 Y 、 T 及び A_1 は前記に同じ。

R^{3c} 及び R^{4c} は、複素環基上に低級アルコキシカルボニル基が置換した三級アミンを少なくとも1個有している以外は、前記 R^3 及び R^4 で定義されている5～10員環の飽和複素環基と同じである。

R^{3d} 及び R^{4d} は、複素環基上に二級アミンを少なくとも1個有している以外は、前記 R^3 及び R^4 で定義されている5～10員環の飽和複素環基と同じである。]

化合物(1c)を化合物(1d)に導く反応は、加水分解反応(この加水分解反応を、以下「加水分解B」という)であり、例えば、適当な溶媒中又は無溶媒で、酸又は塩基性化合物の存在下に行うことができる。

【 0 1 6 0 】

用いられる溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノール等の低級アルコール類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、モノグリム、ジグリム等のエーテル類、酢酸、蟻酸等の脂肪族類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド又はこれらの混合溶媒等を挙げることができる。

【 0 1 6 1 】

酸としては、例えば、塩酸、硫酸、臭化水素酸等の鉱酸、蟻酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸等のスルホン酸等の有機酸、三臭化ホウ素、三塩化ホウ素等のルイス酸等を挙げることができる。これらの酸は、1種単独で又は2種以上混合して用いられる。

【 0 1 6 2 】

塩基性化合物としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化リチウム等の金属水酸化物等を挙げることができる。これらの塩基性化合物は、1種単独で又は2種以上混合して用いられる。

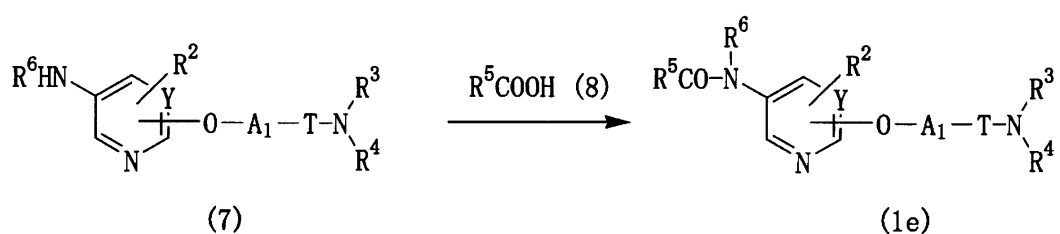
【 0 1 6 3 】

加水分解反応は、通常0～200 程度、好ましくは0～150 程度にて好適に進行し、一般に10分～50時間程度で終了する。

[反応式 - 5]

【 0 1 6 4 】

【 化 1 1 】



10

20

30

40

50

【 0 1 6 5 】

[式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 Y 、 T 及び A_1 は前記に同じ。]

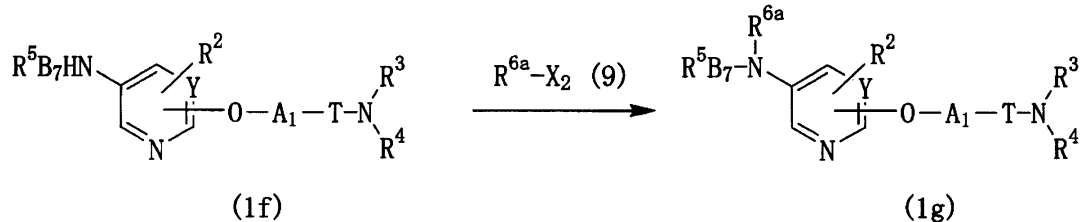
【 0 1 6 6 】

化合物(7)と化合物(8)との反応は、前記反応式-2における化合物(5)と化合物(4)との反応と同様の反応条件下に行われる。

[反応式-6]

【 0 1 6 7 】

【化12】



10

【 0 1 6 8 】

[式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 Y 、 T 及び A_1 は前記に同じ。 R^{6a} は、置換基として低級アルコキシ基を有することのある低級アルキル基、低級アルキルスルホニル基又はフェニル低級アルキル基を示す。 X_2 はハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基等の低級アルカンスルホニルオキシ基又はp-トルエンスルホニルオキシ基等のアリールスルホニルオキシ基を示す。 B_7 はB、基-SO₂-又は直接結合を示す。]

20

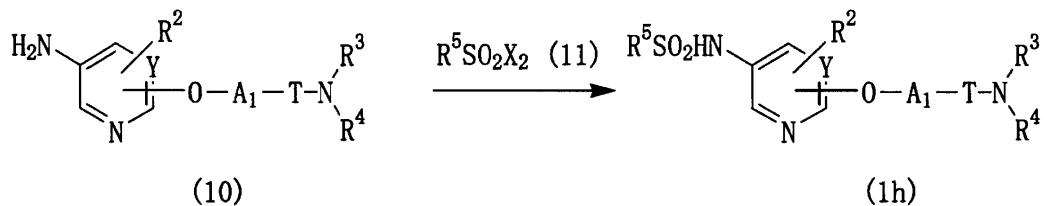
【 0 1 6 9 】

化合物(1f)と化合物(9)との反応は、前記反応式-1における化合物(2)と化合物(3)との反応と同様の反応条件下に行われる。

[反応式-7]

【 0 1 7 0 】

【化13】



30

【 0 1 7 1 】

[式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 Y 、 T 、 A_1 及び X_2 は前記に同じ。]

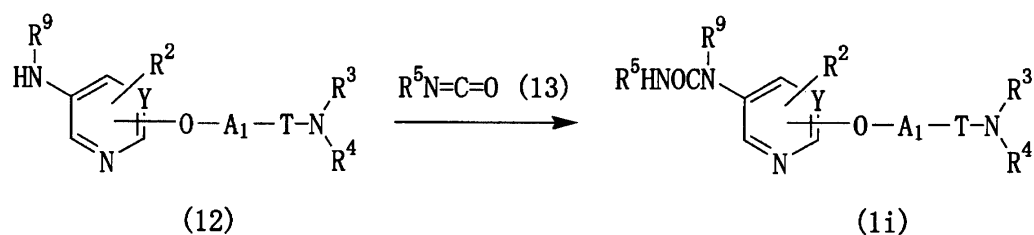
【 0 1 7 2 】

化合物(10)と化合物(11)との反応は、前記反応式-1における化合物(2)と化合物(3)との反応と同様の反応条件下に行われる。

[反応式-8]

【 0 1 7 3 】

【化14】



40

【 0 1 7 4 】

[式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^9 、 Y 、 T 及び A_1 は前記に同じ。]

50

【0175】

化合物(12)と化合物(13)との反応は、塩基性化合物の存在下又は非存在下、好ましくは非存在下に適当な不活性溶媒又は無溶媒下で行われる。

【0176】

不活性溶媒及び塩基性化合物は、前記反応式-2における化合物(4)と化合物(5)との反応(アミド結合生成反応)のうち、方法(二)のカルボン酸ハライドにアミン(5)を反応させる際に用いられる溶媒及び塩基性化合物をいずれも使用することができる。

【0177】

化合物(13)の使用量は、化合物(12)に対して、通常等モル～5倍モル量程度、好ましくは等モル～3倍モル量程度とするのがよい。

10

【0178】

該反応は、通常0～200 程度、好ましくは室温～150 程度付近で好適に進行し、通常5分～50時間程度で終了する。

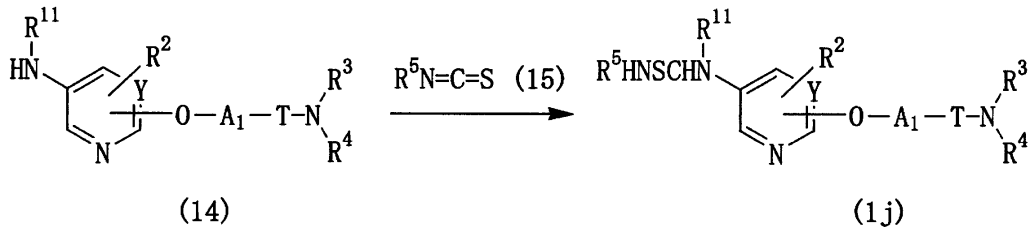
【0179】

該反応の反応系内には、三弗化硼素ジエチルエーテル錯体等の硼素化合物を添加してもよい。

[反応式-9]

【0180】

【化15】



20

【0181】

[式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{11} 、 Y 、 T 及び A_1 は前記に同じ。]

【0182】

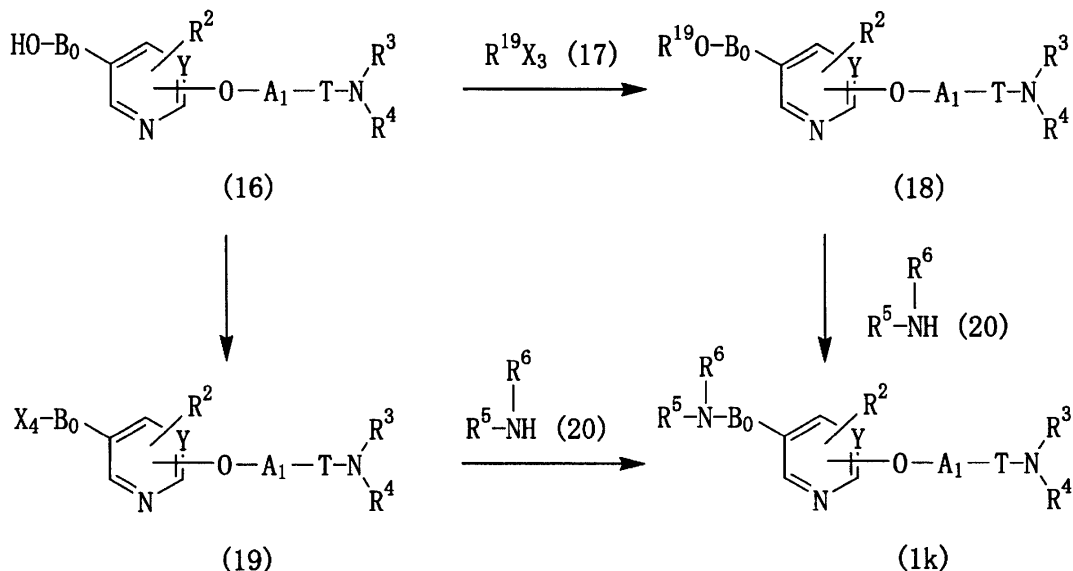
化合物(14)と化合物(15)との反応は、前記反応式-8における化合物(12)と化合物(13)との反応と同様の反応条件下に行われる。

30

[反応式-10]

【0183】

【化16】



40

50

【0184】

[式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 Y 、 T 及び A_1 は前記に同じ。 R^{19} はメタン
スルホニル基等の低級アルカンスルホニル基又はp-トルエンスルホニル基等のアリー
スルホニル基を示す。 X_3 及び X_4 はハロゲン原子を示す。 B_0 は低級アルキレン基を示
す。]

【0185】

化合物(16)と化合物(17)との反応は、前記反応式-1における化合物(2)と
化合物(3)との反応と同様の反応条件下に行われる。

【0186】

化合物(16)を化合物(19)に導く反応は、適当な溶媒中又は無溶媒下、化合物(16)にハロゲン化剤と反応させることにより行われる。

10

【0187】

ハロゲン化剤としては、塩酸、臭化水素酸等の鉱酸、N,N-ジエチル-1,2,2-
トリクロロビニルアジド、五塩化リン、五臭化リン、オキシ塩化リン、チオニルクロリド、メシ
ルクロリド、トシルクロリド等のスルホニルハライド化合物、四臭化炭素とトリフェニル
ホスフィンとの混合物等を例示できる。スルホニルハライド化合物は、塩基性化合物と併
用される。

【0188】

塩基性化合物としては、前記反応式-1の化合物(2)と化合物(3)の反応で用いた
塩基性化合物をいずれも使用することができる。

20

【0189】

使用される溶媒としては、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエ
ーテル類、クロロホルム、塩化メチレン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、ジメチ
ルホルムアミド等又はこれらの混合溶媒等を例示できる。

【0190】

ハロゲン化剤の使用量としては、ハロゲン化剤としてスルホニルハライド化合物と塩基
性化合物を用いる場合には、スルホニルハライド化合物は、化合物(16)に対して、通
常少なくとも等モル、好ましくは等モル~2倍モル量使用するのがよい。塩基性化合物は
、化合物(16)に対して、通常触媒量、好ましくは触媒量~等モル量使用するのがよい
。その他のハロゲン化剤を用いる場合には、該ハロゲン化剤を、化合物(16)に対して
、少なくとも等モル、通常は大過剰量使用するのがよい。

30

【0191】

該反応は、通常室温~200、好ましくは室温~150にて好適に進行し、一般に
1~80時間程度にて終了する。

【0192】

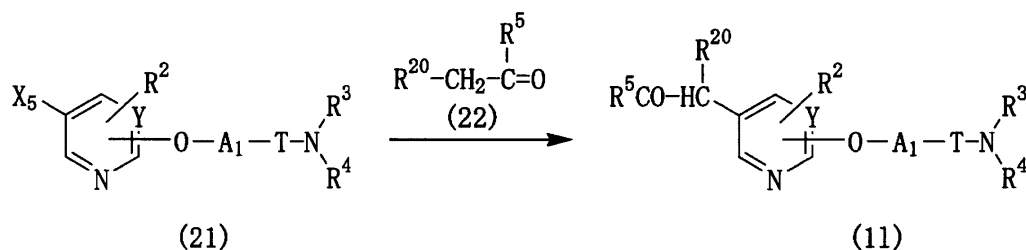
化合物(18)と化合物(20)との反応及び化合物(19)と化合物(20)との反
応は、いずれも前記反応式-1における化合物(2)と化合物(3)との反応と同様の反
応条件下に行われる。

[反応式-11]

【0193】

40

【化17】



【0194】

[式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 Y 、 T 及び A_1 は前記に同じ。 X_5 はハロゲン原子を

50

示す。R²⁰は、水素原子又は低級アルキル基を示す。]

【0195】

化合物(21)と化合物(22)との反応は、適当な溶媒中、塩基性化合物及び触媒の存在下で行われる。

【0196】

溶媒としては、反応に不活性な溶媒を広く使用でき、例えば、水、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、2-メトキシエタノール、モノグライム、ジグライム等のエーテル類、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール、エチレングリコール等の低級アルコール類、酢酸等の脂肪酸、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、アセトニトリル、ピリジン、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、ヘキサメチル燐酸トリアミド又はこれらの混合溶媒等を挙げることができる。

【0197】

塩基性化合物としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸セシウム等の炭酸塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム等の金属水酸化物、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、カリウム、ナトリウム、ナトリウムアミド、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、ナトリウムn-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド等の金属アルコラート類、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド等のアルキルシリルアミドアルカリ金属塩類、ピリジン、イミダゾール、N-エチルジイソプロピルアミン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノネン-5(DBN)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン-7(DBU)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)等の有機塩基又はこれらの混合物を挙げることができる。

【0198】

触媒としては、例えば、酢酸パラジウム、ビス(トリブチル錫)/ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム、ヨウ化銅/2,2'-ビピリジル、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム、ヨウ化銅/ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリド、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、R-トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、S-トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、パラジウム(II)アセテート、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム等のパラジウム化合物、R-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(R-BINAP)、S-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(S-BINAP)、RAC-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(RAC-BINAP)、2,2'-ビス(ジフェニルイミダゾリデイニリデン)等の化合物、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン等のキサンテン化合物、トリtert-ブチルホスフィンテトラフルオロ硼酸塩等の硼酸塩等又はこれらの混合物等を挙げることができる。

【0199】

塩基性化合物の使用量は、化合物(21)に対して、少なくとも0.5倍モル、好ましくは0.5倍モル~40倍モル量とするのがよい。触媒の使用量としては、化合物(21)に対して、通常の触媒量とするのがよい。

【0200】

化合物(22)の使用量は、化合物(21)に対して、少なくとも0.5倍モル、好ましくは0.5倍モル~3倍モル量とするのがよい。

【0201】

10

20

30

40

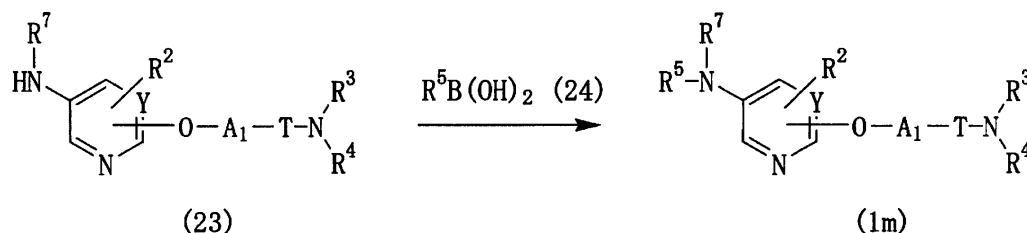
50

該反応は、通常室温～200、好ましくは、室温～150付近にて、0.5～20時間程度にて終了する。

[反応式 - 12]

【0202】

【化18】



10

【0203】

[式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 Y 、 T 及び A_1 は前記に同じ。化合物(24)において、 B はホウ素原子を示す。]

【0204】

化合物(23)と化合物(24)との反応は、適当な溶媒中、塩基性化合物及び触媒の存在下に行われる。

【0205】

用いられる溶媒としては、例えば、水、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、2-メトキシエタノール、モノグリム、ジグリム等のエーテル類、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール、エチレングリコール等の低級アルコール類、酢酸等の脂肪酸、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、アセトニトリル、ピリジン、ジメチルスルホキシド、 N,N -ジメチルホルムアミド、ヘキサメチル燐酸トリアミド又はこれらの混合溶媒等を挙げることができる。

20

【0206】

塩基性化合物としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸セシウム等の炭酸塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム等の金属水酸化物、水素化ナトリウム、水素化カリウム、カリウム、ナトリウム、ナトリウムアミド、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、ナトリウム n -ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド等の金属アルコラート類、ピリジン、イミダゾール、 N -エチルジイソプロピルアミン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、ジメチルアニリン、 N -メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノネン-5(DBN)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン-7(DBU)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)等の有機塩基又はこれらの混合物を挙げることができる。

30

40

【0207】

触媒としては、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)等のパラジウム化合物、酢酸銅(II)等の銅化合物等を挙げることができる。

【0208】

塩基性化合物の使用量は、化合物(23)に対して、通常少なくとも等モル、好ましくは等モル～5倍モル量とするのがよい。

【0209】

触媒の使用量としては、化合物(23)に対して、通常0.001～等モル量、好ましくは0.01～0.5倍モル量とするのがよい。

50

【0210】

化合物(24)の使用量は、化合物(23)に対して、通常少なくとも等モル、好ましくは等モル～5倍モル量とするのがよい。

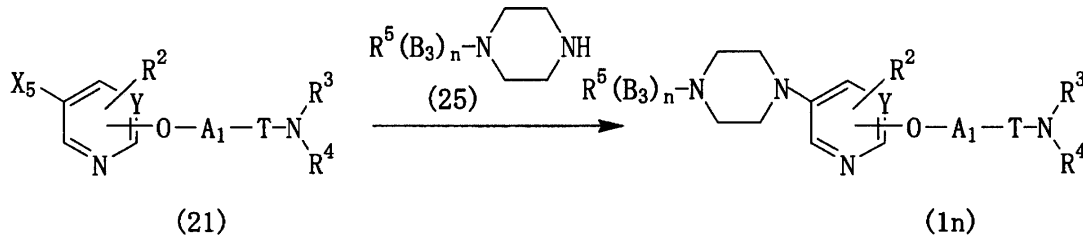
【0211】

該反応は、通常 - 30 ~ 200、好ましくは 0 ~ 150 付近にて行われ、一般に 0.5 ~ 30 時間程度にて終了する。該反応の反応系内には、モレキュラーシーヴス 3A (MS - 3A)、モレキュラーシーヴス 4A (MS - 4A) 等のモレキュラーシーヴスを添加してもよい。

[反応式 - 13]

【0212】

【化19】



10

【0213】

[式中、R²、R³、R⁴、R⁵、Y、T、A₁、X₅、B₃ 及び n は前記に同じ。]

20

【0214】

化合物(21)と化合物(25)との反応は、前記反応式 - 11における化合物(21)と化合物(22)との反応と同様の反応条件下に行われる。

【0215】

原料化合物の製造方法

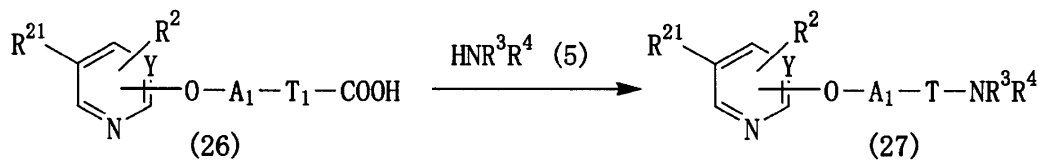
上記各反応式において、出発原料として用いられる各々の化合物は、公知の化合物であるか、或いは後記参考例に示す方法もしくは上記各反応式に示す方法又はこれらの方法に準じて容易に製造される。それらのうち、代表的な製造方法を下記反応式 - 14 ~ 反応式 - 37 に示す。

[反応式 - 14]

30

【0216】

【化20】



【0217】

[式中、R²、Y、A₁、T₁、R³ 及び R⁴ は前記に同じ。R²¹ は、R¹、アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子又は置換基として低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基及び低級アルカノイル基なる群より選ばれた基を有することのあるアミノ基を示す。ここで R¹ は前記に同じ。]

40

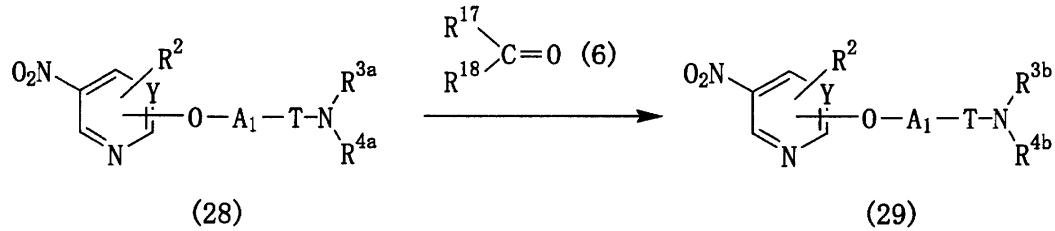
【0218】

化合物(26)と化合物(5)との反応は、前記反応式 - 2における化合物(4)と化合物(5)との反応と同様の反応条件下に行われる。

[反応式 - 15]

【0219】

【化 2 1】



【 0 2 2 0】

[式中、 R^2 、 Y 、 A_1 、 T 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{3b} 、 R^{4b} 、 R^{17} 及び R^{18} は前記に同じ。但し、化合物 (29) における基 R^{17} (R^{18}) $CH-$ のアルキル部分の炭素数は、6 を超えないものとする。]

10

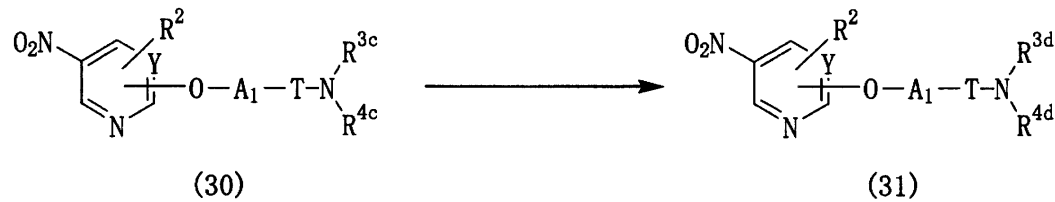
【 0 2 2 1】

化合物 (28) と化合物 (6) との反応は、前記反応式 - 3 における化合物 (1a) と化合物 (6) との反応と同様の反応条件下に行われる。

[反応式 - 1 6]

【 0 2 2 2】

【化 2 2】



20

【 0 2 2 3】

[式中、 R^2 、 Y 、 A_1 、 T 、 R^{3c} 、 R^{4c} 、 R^{3d} 及び R^{4d} は前記に同じ。]

【 0 2 2 4】

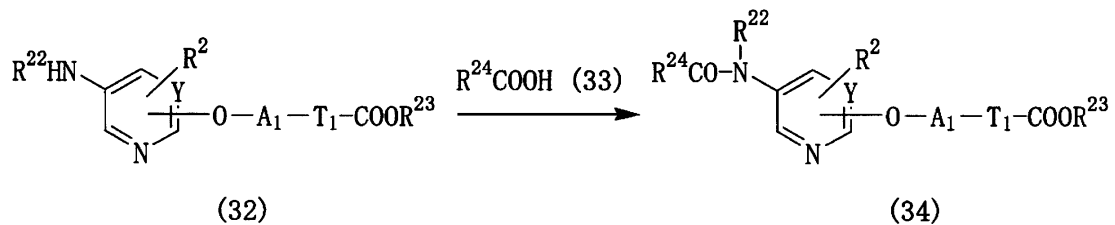
化合物 (30) から化合物 (31) に導く反応は、前記反応式 - 4 における化合物 (1c) から化合物 (1d) に導く反応と同様の反応条件下に行われる。

[反応式 - 1 7]

30

【 0 2 2 5】

【化 2 3】



【 0 2 2 6】

[式中、 R^2 、 Y 、 A_1 及び T_1 は前記に同じ。 R^{22} は水素原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を示す。 R^{23} は低級アルキル基を示す。 R^{24} は R^5 、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を示す。 R^5 は前記に同じ。]

40

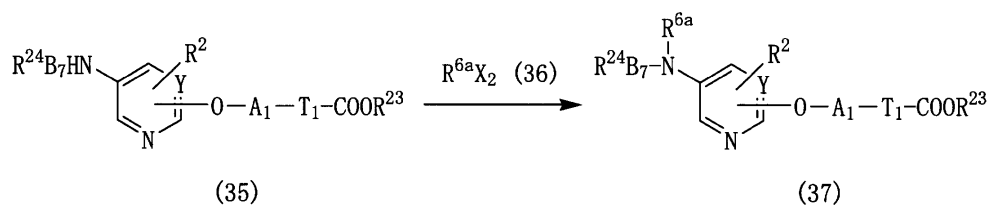
【 0 2 2 7】

化合物 (32) と化合物 (33) との反応は、前記反応式 - 3 における化合物 (1a) と化合物 (6) との反応と同様の反応条件下に行われる。

[反応式 - 1 8]

【 0 2 2 8】

【化24】



【0229】

[式中、 R^2 、 Y 、 A_1 、 T_1 、 R^{23} 、 R^{24} 、 B_7 及び X_2 は前記に同じ。]

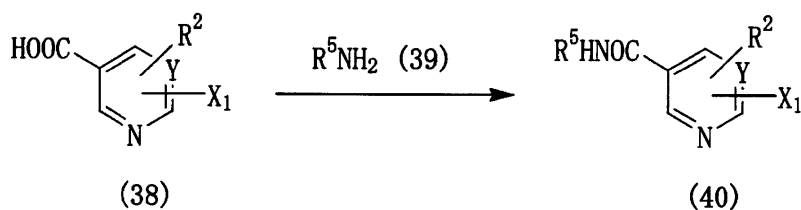
【0230】

化合物(35)と化合物(36)との反応は、前記反応式-1における化合物(2)と化合物(3)との反応と同様の反応条件下に行われる。

[反応式-19]

【0231】

【化25】



【0232】

[式中、 R^2 、 Y 、 X_1 及び R^5 は前記に同じ。]

【0233】

化合物(38)と化合物(39)との反応は、前記反応式-2における化合物(4)と化合物(5)との反応と同様の反応条件下に行われる。

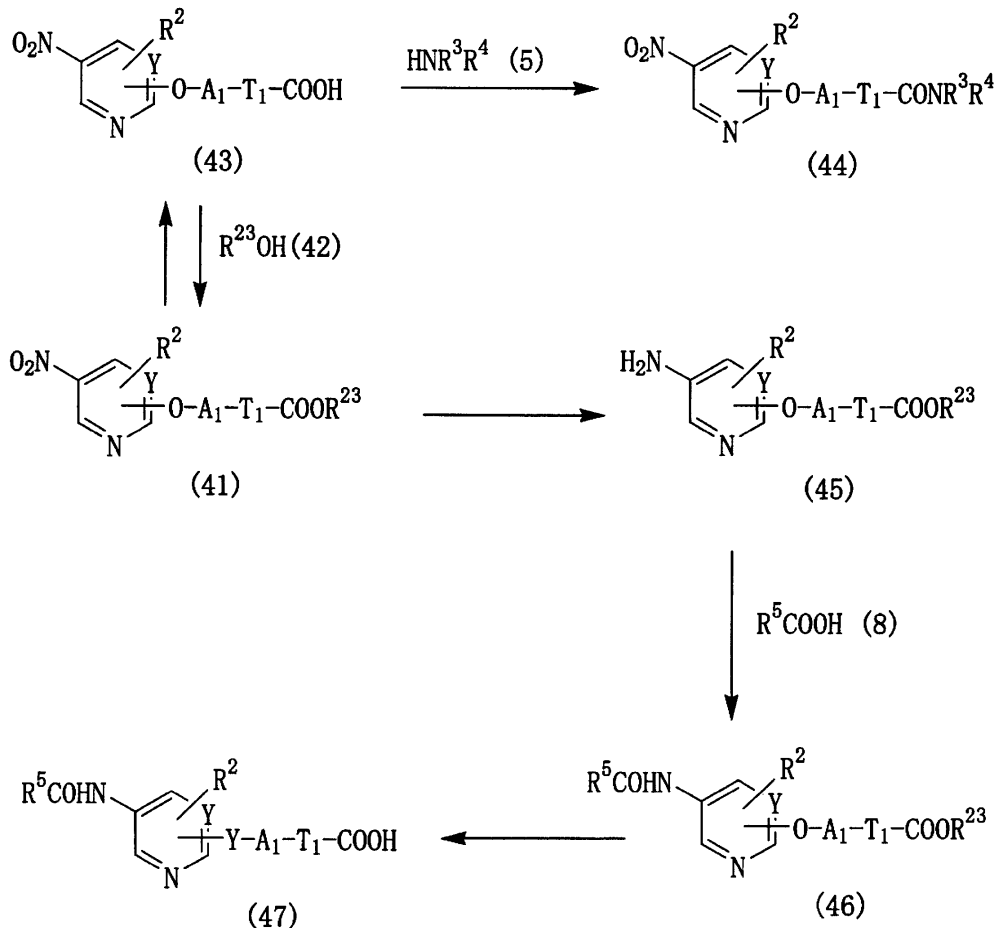
[反応式-20]

【0234】

10

20

【化26】



10

20

【0235】

[式中、 R^2 、 Y 、 A_1 、 T_1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^{23} は前記に同じ。]

【0236】

化合物(41)を化合物(43)に導く反応は、前記反応式-4のところで述べた加水分解Bと同様の反応条件下で行うことができる。

30

【0237】

化合物(43)と化合物(42)との反応には、通常のエステル化反応条件をいずれも適用することができる。例えば、該反応は、塩酸、硫酸等の鉱酸、チオニルクロリド、オキシ塩化磷、五塩化磷、三塩化磷等のハロゲン化剤の存在下で行われる。化合物(42)は、化合物(43)に対して、大過剰量使用される。該反応は、通常0~150、好ましくは50~100程度にて好適に進行し、一般に1~10時間程度で終了する。

【0238】

上記エステル化反応は、ジメチルアミノピリジン等の塩基性化合物の存在下、カルボジイミド等の縮合剤を用いてもよいし、反応式-2における化合物(4)と化合物(5)との反応で用いられる通常のアミド結合生成反応条件を適用して行ってもよい。

40

【0239】

また、化合物(43)と化合物(42)との反応は、反応式-1における化合物(2)と化合物(3)との反応で用いられる塩基性化合物及び溶媒と同じ塩基性化合物及び溶媒中でも行われる。この反応の反応温度は、通常0~100、好ましくは0~70付近であり、該反応は一般に1~30時間程度で完了する。

【0240】

化合物(42)に代えて沃化メチル等のハロゲン化低級アルキルを用い、前記反応式-1における化合物(2)と化合物(3)との反応と同様にして、化合物(41)を製造することもできる。

50

【0241】

化合物(41)を化合物(45)に導く反応は、例えば、(1)適当な溶媒中、接触水素還元剤を用いて化合物(41)を還元するか、又は(2)適当な不活性溶媒中、金属もしくは金属塩と酸又は金属もしくは金属塩とアルカリ金属水酸化物、硫化物、アンモニウム塩等との混合物を還元剤として用いて化合物(41)を還元することにより行われる。

【0242】

上記(1)の方法を採用する場合、溶媒としては、例えば、水、酢酸、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、n-ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル類、N,N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒等又はこれらの混合溶媒等を使用できる。接触水素還元剤としては、例えば、パラジウム、パラジウム-黒、パラジウム-炭素、白金-炭素、白金、酸化白金、亜クロム酸銅、ラネーニッケル等を使用できる。これらの還元剤は、1種単独で又は2種以上混合して用いられる。還元剤は、化合物(41)に対して、一般に0.02~1倍重量程度用いるのがよい。反応温度は、通常-20~150 付近、好ましくは0~100 付近、水素圧は通常1~10気圧とするのがよく、該反応は一般に0.5~100時間程度で終了する。該反応の反応系内には塩酸等の酸を添加してもよい。

10

【0243】

(2)の方法を採用する場合、鉄、亜鉛、錫もしくは塩化第一錫と塩酸、硫酸等の鉱酸、又は鉄、硫酸第一鉄、亜鉛もしくは錫と水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物、硫化アンモニウム等の硫化物、アンモニア水、塩化アンモニウム等のアンモニウム塩との混合物が還元剤として用いられる。不活性溶媒としては、例えば、水、酢酸、メタノール、エタノール等のアルコール類、ジオキサン等のエーテル類等又はこれらの混合溶媒等を例示できる。還元反応の条件としては、用いられる還元剤によって適宜選択すればよく、例えば塩化第一錫と塩酸とを還元剤として用いる場合、有利には0~150 付近、0.5~10時間程度反応を行なうのがよい。上記還元剤は、化合物(41)に対して、少なくとも等モル量、通常は等モル~5倍モル量用いられる。

20

【0244】

化合物(45)と化合物(8)との反応は、前記反応式-2における化合物(4)と化合物(5)との反応と同様の反応条件下に行われる。

30

【0245】

化合物(46)を化合物(47)に導く反応は、前記反応式-3のところで述べた加水分解Bと同様の反応条件下で行うことができる。

【0246】

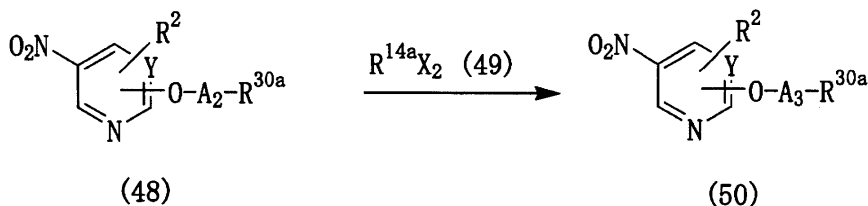
化合物(43)と化合物(5)との反応は、前記反応式-2における化合物(4)と化合物(5)との反応と同様の反応条件下に行われる。

[反応式-21]

【0247】

【化27】

40



【0248】

[式中、R²、Y、及びX₂は前記に同じ。R^{14a}は水素原子以外の前記R¹⁴と同じ。R^{30a}は基-T-NR³R⁴又は基-T₁-COOR²³を示す。T、T₁、R³、R⁴、及びR²³は前記に同じ。A₂は複素環基上に二級アミンを少なくとも1個有する

50

A₁ 記載の複素環を示し、A₃ は複素環上に R^{1 4 a} が置換した三級アミンを少なくとも 1 個有する A₁ 記載の複素環を示す。]

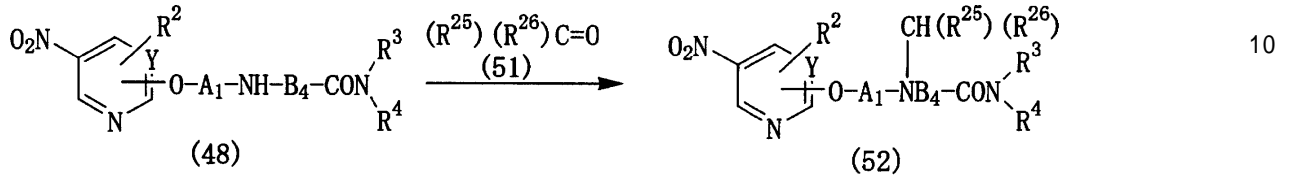
【0249】

化合物(48)と化合物(49)との反応は、前記反応式-1における化合物(2)と化合物(3)との反応と同様の反応条件下に行われる。

[反応式-22]

【0250】

【化28】



【0251】

[式中、R²、Y、A₁、B₄、R³及びR⁴は前記に同じ。R²⁵及びR²⁶は各々水素原子又は低級アルキル基を示す。]

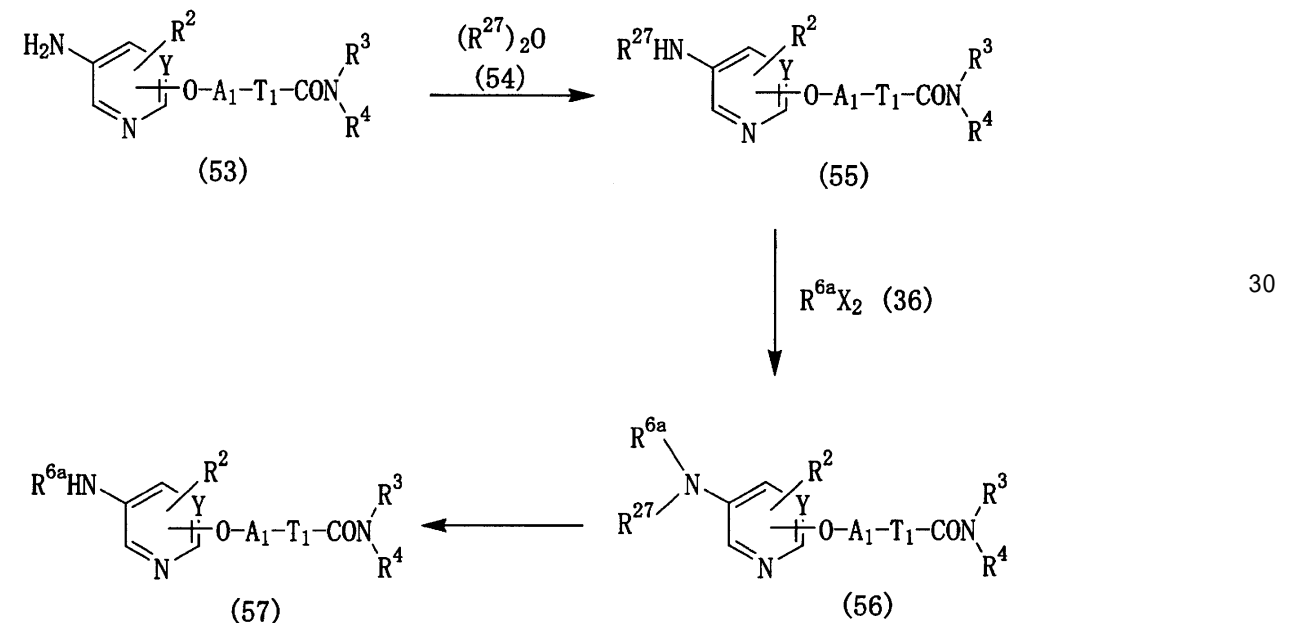
【0252】

化合物(48)と化合物(51)との反応は、前記反応式-3における化合物(1a)と化合物(6)との反応と同様の反応条件下に行われる。

[反応式-23]

【0253】

【化29】



【0254】

[式中、R²、Y、A₁、T₁、R³、R⁴、R^{6a}及びX₂は前記に同じ。R²⁷は低級アルコキシカルボニル基を示す。]

【0255】

化合物(53)と化合物(54)との反応は、前記反応式-2における化合物(4)と化合物(5)との反応と同様の反応条件下に行われる。

【0256】

化合物(55)と化合物(36)との反応は、前記反応式-1における化合物(2)と化合物(3)との反応と同様の反応条件下に行われる。

【0257】

化合物(56)を化合物(57)に導く反応は、前記反応式-3のところで述べた加水

10

20

30

40

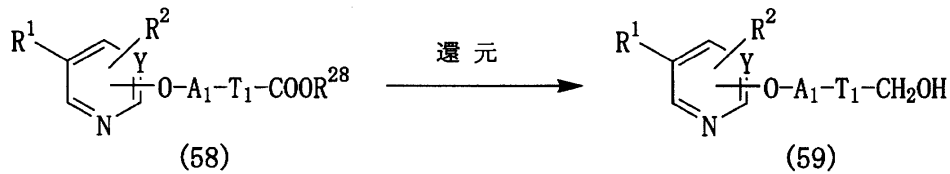
50

分解 B と同様の反応条件下で行うことができる。

[反応式 - 24]

【 0258 】

【 化 30 】



【 0259 】

[式中、 R^1 、 R^2 、 Y 、 A_1 及び T_1 は前記に同じ。 R^{28} は、水素原子、低級アルキル基又は低級アルコキシカルボニル基を示す。]

【 0260 】

化合物 (59) は、化合物 (58) を還元することにより製造される。

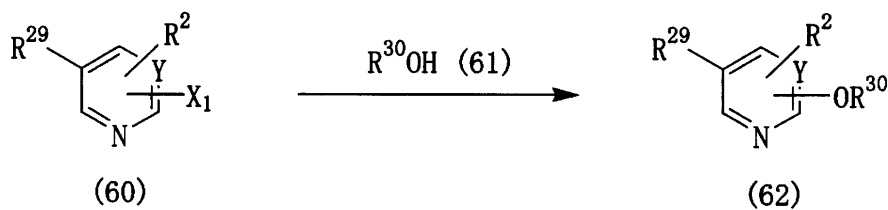
【 0261 】

上記還元反応には、水素化還元剤を用いる還元法が好適に利用される。用いられる水素化還元剤としては、例えば、水素化アルミニウムリチウム、水素化硼素ナトリウム、ボラン、ジボラン、水素化硼素リチウム - トリメトキシボラン等が挙げられる。これらの還元剤は、1種単独で又は2種以上混合して用いられる。水素化還元剤の使用量は、化合物 (1f) に対して通常少なくとも等モル、好ましくは等モル ~ 15 倍モルの範囲である。この還元反応は、通常、適当な溶媒、例えば水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジグライム等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類又はこれらの混合物等を用い、約 - 60 ~ 150 °C、好ましくは - 30 ~ 100 °C にて、一般に 10 分 ~ 40 時間程度で行われる。尚、還元剤として水素化アルミニウムリチウム又はボランを用いる場合、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジグライム等の溶媒は、無水溶媒であるのがよい。

[反応式 - 25]

【 0262 】

【 化 31 】



【 0263 】

[式中、 R^2 、 Y 及び X_1 は前記に同じ。 R^{29} はニトロ基又はハロゲン原子を示す。 R^{30} は基 - $A_1 - T - NR^3R^4$ 又は基 - $A_1 - T_1 - COOR^{23}$ を示す。 A_1 、 T 、 T_1 、 R^3 、 R^4 及び R^{23} は前記に同じ。]

【 0264 】

化合物 (60) と化合物 (61) との反応は、前記反応式 - 1 における化合物 (2) と化合物 (3) との反応と同様の反応条件下に行われる。

[反応式 - 26]

【 0265 】

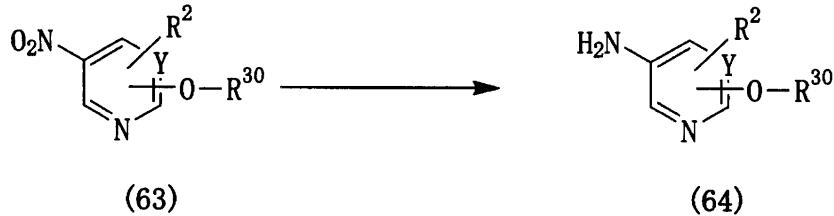
10

20

30

40

【化32】



【0266】

[式中、 R^2 、 Y 及び R^{30} は前記に同じ。]

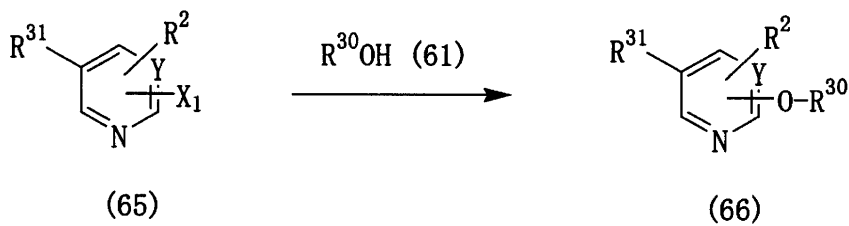
【0267】

化合物(63)を化合物(64)に導く反応は、前記反応式-20における化合物(41)から化合物(45)に導く反応と同様の反応条件下に行われる。

[反応式-27]

【0268】

【化33】



【0269】

[式中、 R^2 、 Y 、 X_1 及び R^{30} は前記に同じ。 R^{31} は、 R^1 (R^1 は前記に同じ)、ニトロ基又は低級アルコキシカルボニル基を示す。]

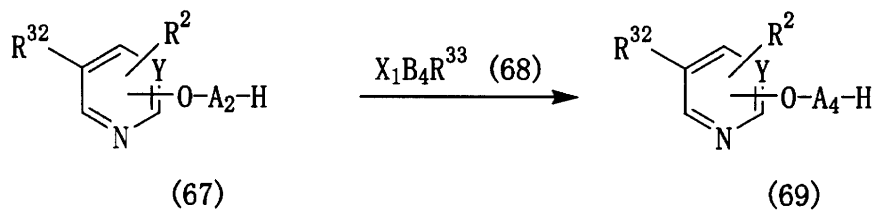
【0270】

化合物(65)と化合物(61)との反応は、前記反応式-25における化合物(60)と化合物(61)との反応と同様の反応条件下に行われる。

[反応式-28]

【0271】

【化34】



【0272】

[式中、 R^2 、 A_2 、 Y 、 X_1 及び B_4 は前記に同じ。 R^{32} は R^1 、低級アルコキシカルボニル基又はニトロ基を示す。 R^{33} は $-CONR^3R^4$ 又は $-COOR^{23}$ を示す。 R^1 、 R^3 、 R^4 及び R^{23} は前記に同じ。 A_4 は複素環上に基 $-B_4R^{33}$ が置換した三級アミンを少なくとも1個有する A_1 記載の複素環を示す。]

【0273】

化合物(67)と化合物(68)との反応は、前記反応式-1における化合物(2)と化合物(3)との反応と同様の反応条件下に行われる。

[反応式-29]

【0274】

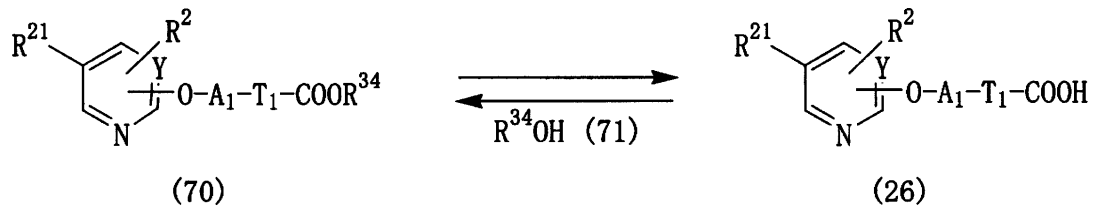
10

20

30

40

【化35】



【0275】

[式中、 R^2 、 Y 、 A_1 、 T_1 及び R^{21} は前記に同じ。 R^{34} は低級アルキル基又はフェニル低級アルキル基を示す。]

10

【0276】

化合物(70)を化合物(26)に導く反応は、前記反応式-4のところで述べた加水分解Bと同様の反応条件下で行うことができる。

【0277】

化合物(26)と化合物(71)との反応は、前記反応式-20における化合物(43)と化合物(42)との反応と同様の反応条件下に行われる。

【0278】

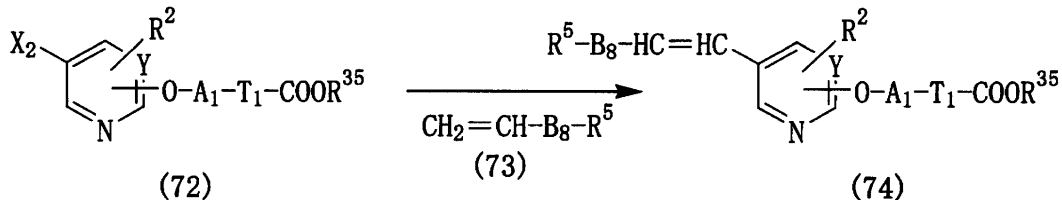
上記と同様に、化合物(71)に代えて沃化メチル等のハロゲン化低級アルキルを用い、前記反応式-1における化合物(2)と化合物(3)との反応と同様の反応条件下に反応させることによって、化合物(70)を製造することができる。

20

[反応式-30]

【0279】

【化36】



【0280】

[式中、 R^2 、 Y 、 A_1 、 T_1 、 X_2 及び R^5 は前記に同じ。 R^{35} は水素原子又は低級アルキル基を示す。 B_8 は低級アルキレン基又は直接結合を示す。]

30

【0281】

化合物(72)と化合物(73)との反応は、適当な不活性溶媒中、縮合剤の存在下に行われる。

【0282】

この反応で用いられる不活性溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、モノグライム、ジグライム等のエーテル類、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール、エチレングリコール等の低級アルコール類、ジメチルアミノ酢酸、酢酸等の脂肪酸、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、アセトニトリル、1-メチル-2-ピロリドン、ピリジン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチル燐酸トリアミド又はこれらの混合溶媒等を挙げるすることができる。

40

【0283】

縮合剤としては、例えば、ビス(ベンゾニトリル)ジクロロパラジウム(II)等のパラジウム錯体等を挙げるすることができる。

【0284】

縮合剤の使用量は、化合物(72)に対して、通常0.01~等モル量、好ましくは0

50

． 0 1 モル ~ 0 . 5 倍モル量とするのがよい。

【 0 2 8 5 】

該反応は、通常、0 ~ 200 、好ましくは室温 ~ 150 程度にて好適に進行し、一般に10分 ~ 20時間程度で終了する。

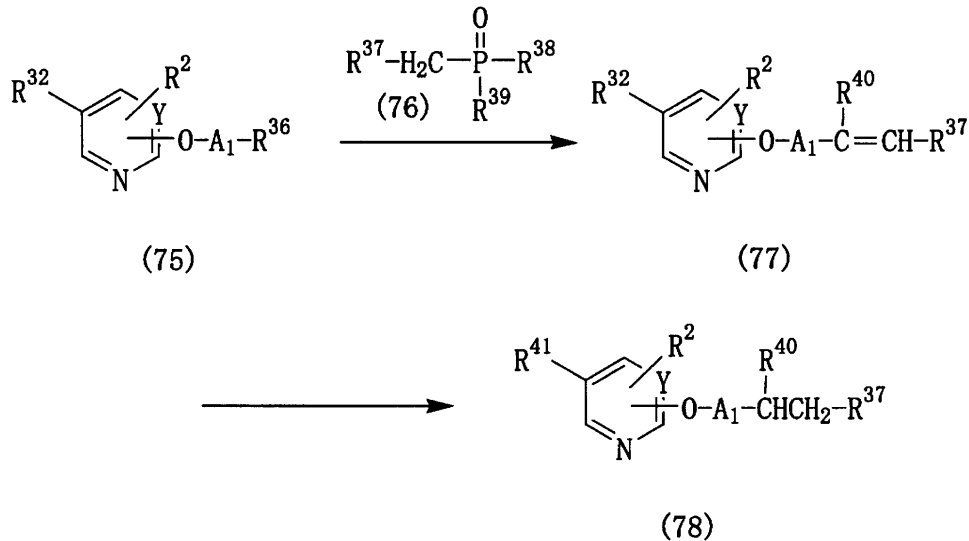
【 0 2 8 6 】

該反応の反応系内に、酢酸ナトリウム等の脂肪酸アルカリ金属塩等を添加すると、反応が有利に進行する。

[反応式 - 3 1]

【 0 2 8 7 】

【 化 3 7 】



10

20

【 0 2 8 8 】

[式中、 R^2 、 R^{32} 、 Y 及び A_1 は、前記に同じ。 R^{36} は低級アルカノイル基を示す。 R^{37} は低級アルコキシカルボニル基を示す。 R^{38} 及び R^{39} は、それぞれ低級アルコキシ基を示す。 R^{40} は水素原子又は低級アルキル基を示す。 R^{41} は、アミノ基、低級アルコキシカルボニル基又は R^1 (R^1 は前記に同じ。)を示す。ここで、 $C(R^{40})=CH$ 部分の炭素数及び $CH(R^{40})CH_2$ 部分の炭素数は6を超えないものとする。]

30

【 0 2 8 9 】

化合物(75)と化合物(76)との反応は、適当な溶媒中、塩基性化合物の存在下に行われる。

【 0 2 9 0 】

溶媒としては、反応に影響を与えないものであれば公知のものをいずれも使用することができる。このような溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、モノグリム、ジグリム等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、 n -ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類、ピリジン、 N,N -ジメチルアニリン等のアミン類、アセトニトリル、 N,N -ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチル燐酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類又はこれらの混合溶媒等が挙げられる。

40

【 0 2 9 1 】

塩基性化合物としては、例えば、金属ナトリウム、金属カリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム等の金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の炭酸塩、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、カリウム *tert*-ブトキシド等の金属アルコラート類、メチルリチウム、 n -ブチルリチウム、フェニルリチウム、リチウムジイソプロピル

50

アミド等のアルキル及びアリールリチウム又はリチウムアミド類、ピリジン、ピペリジン、キノリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン等の有機塩基等が挙げられる。これらの塩基性化合物は、1種単独で又は2種以上混合して使用される。塩基性化合物は、化合物(75)に対して、通常0.1~10倍モル量、好ましくは0.5~5倍モル量使用するのがよい。

【0292】

化合物(76)の使用量は、化合物(75)に対して、通常少なくとも等モル量、好ましくは等モル~5倍モルとするのがよい。

【0293】

該反応は、通常-80~150、好ましくは-80~120付近とするのがよく、一般に0.5~40時間程度で反応は終了する。

【0294】

塩基性化合物として有機塩基を用いる場合、反応系内に塩化リチウム等のリチウム塩を添加すると反応は有利に進行する。

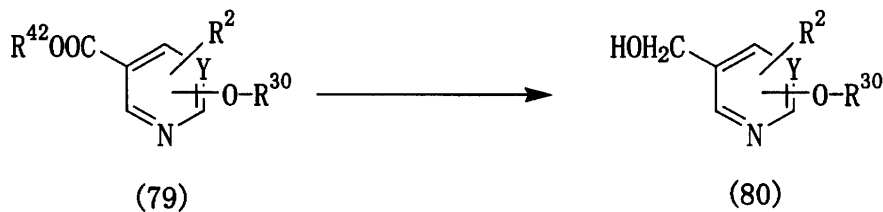
【0295】

化合物(77)を化合物(78)に導く反応は、前記反応式-20における化合物(41)を化合物(45)に導く反応と同様の反応条件下に行われる。

[反応式-32]

【0296】

【化38】



【0297】

[式中、 R^2 、 R^{30} 及びYは前記に同じ。 R^{42} は水素原子、低級アルキル基又は低級アルコキシカルボニル基を示す。]

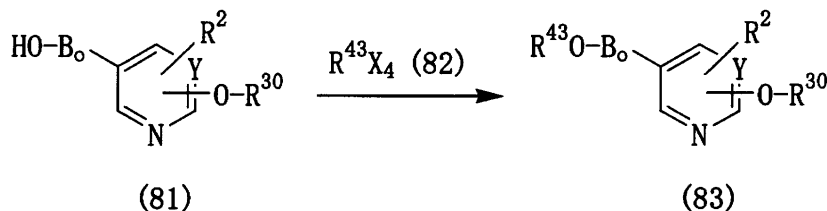
【0298】

化合物(79)を化合物(80)に導く反応は、前記反応式-24における化合物(58)を化合物(59)に導く反応と同様の反応条件下に行われる。

[反応式-33]

【0299】

【化39】



【0300】

[式中、 R^2 、 B_0 、 R^{30} 、Y及び X_4 は前記に同じ。 R^{43} はメタンスルホニル基等の低級アルカンスルホニル基又はトシル基等のアリールスルホニル基を示す。]

【0301】

化合物(81)と化合物(82)との反応は、前記反応式-1における化合物(2)と化合物(3)との反応と同様の反応条件下に行われる。

[反応式-34]

【0302】

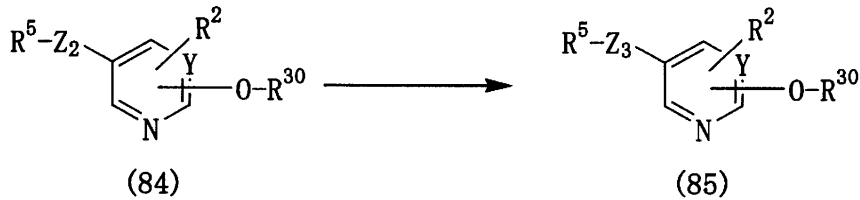
10

20

30

40

【化40】



【0303】

[式中、 R^2 、 R^5 、 R^{30} 及び Y は前記に同じ。 Z_2 は低級アルケニレン基を示す。 Z_3 は低級アルキレン基を示す。]

10

【0304】

化合物(84)を化合物(85)に導く反応は、適当な溶媒中、接触水素還元剤の存在下に行われる。

【0305】

溶媒としては、例えば、水、酢酸等の脂肪酸、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、 n -ヘキサン等の脂肪族炭化水素類、シクロヘキサン等の脂環式炭化水素類、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、モノグライム、ジグライム、1,4-ジオキサン等のエーテル類、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル類、 N,N -ジメチルホルムアミド、 N,N -ジメチルアセトアミド、 N -メチルピロリドン等の非プロトン性極性溶媒又はこれらの混合溶媒等を挙げることができる。

20

【0306】

接触水素還元剤としては、例えば、パラジウム、パラジウム-黒、パラジウム-炭素、水酸化パラジウム-炭素、ロジウム-アルミナ、白金、酸化白金、亜クロム酸銅、ラネーニッケル、酢酸パラジウム等が挙げられる。

【0307】

上記接触水素還元剤は、化合物(84)に対して、通常0.01倍~等重量程度用いられる。

【0308】

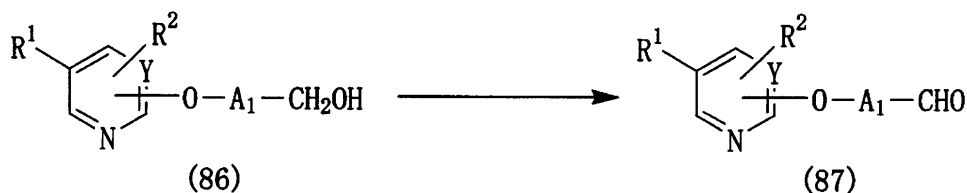
上記反応は、通常-20~150 程度、好ましくは0~100 程度にて好適に進行し、一般に0.5~20時間程度で終了する。水素圧は、通常1~10気圧程度でよい。

30

【反応式-35】

【0309】

【化41】



40

【0310】

[式中、 R^1 、 R^2 、 Y 及び A_1 は前記に同じ。]

【0311】

化合物(86)を化合物(87)に導く反応は、適当な溶媒中、酸化剤の存在下に行われる。

【0312】

溶媒としては、例えば、水、蟻酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸等の脂肪酸類、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル類、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン

50

、キシレン等の芳香族炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、ヘキサメチル燐酸トリアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ピリジン等又はこれらの混合溶媒等が挙げられる。

【0313】

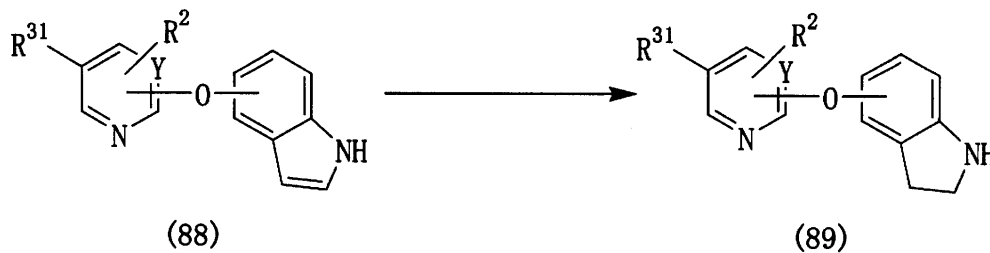
酸化剤としては、例えば、過蟻酸、過酢酸、過トリフルオロ酢酸、過安息香酸、m-クロロ過安息香酸、o-カルボキシ過安息香酸等の過酸、過酸化水素、メタ過沃素酸ナトリウム、重クロム酸、重クロム酸ナトリウム、重クロム酸カリウム等の重クロム酸塩、二酸化マンガン、過マンガン酸、過マンガン酸ナトリウム、過マンガン酸カリウム等の過マンガン酸塩、四酢酸鉛等の鉛塩、酸化銀、デス-マーチン試薬(Dess-Martin periodinane)、o-ヨードキシ安息香酸、1-ヒドロキシ-1,2-ベンズヨードキソロ-3(1H)-オン 1-オキシド等が挙げられる。酸化剤は、化合物(86)に対して、通常少なくとも等モル量、好ましくは等モル~3倍モル量使用される。

10

[反応式-36]

【0314】

【化42】



20

【0315】

[式中、R²、R³¹及びYは前記に同じ。]

【0316】

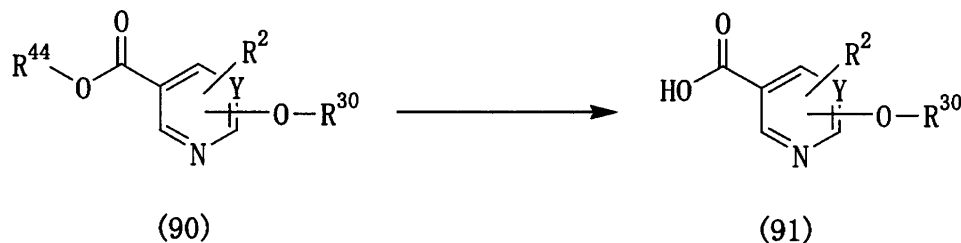
化合物(88)を還元して化合物(89)に導く反応は、前記反応式-24における化合物(58)から化合物(59)に導く反応と同様の反応条件下に行われる。水素化還元剤としては、前記化合物(58)から化合物(59)に導く反応のところで例示した水素化還元剤の他、ボラン-ピリジン、ボラン-トリメチルアミン等のコンプレックスを使用できる。溶媒としては、前記化合物(58)から化合物(59)に導く反応のところで例示した溶媒の他、ジオキサンを使用することができる。

30

[反応式-37]

【0317】

【化43】



40

【0318】

[式中、R²、R³⁰及びYは前記に同じ。R⁴⁴は低級アルキル基を示す。]

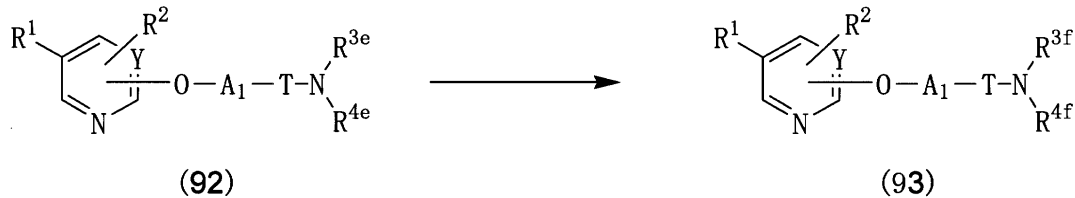
【0319】

化合物(90)を化合物(91)に導く反応は、前記反応式-4のところで述べた加水分解Bと同様の反応条件下で行うことができる。

[反応式-38]

【0320】

【化44】



【0321】

[式中、 R^1 、 R^2 、 Y 、 A_1 及び T は前記に同じ。

【0322】

R^{3e} 及び R^{4e} は、 T が結合する窒素原子の他に他の窒素原子を少なくとも1個有している以外は、前記 R^3 及び R^4 で定義されている5～10員環の飽和複素環基と同じである。

【0323】

R^{3f} 及び R^{4f} は、 T が結合する窒素原子の他にN-オキシド基が置換した窒素原子を少なくとも1個有している以外は、前記 R^3 及び R^4 で定義されている5～10員環の飽和複素環基と同じである。]

【0324】

化合物(92)を化合物(93)に導く反応は、適当な溶媒中、酸化剤の存在下に行われる。

【0325】

酸化剤としては、例えば、過蟻酸、過酢酸、過トリフルオロ酢酸、過安息香酸、*m*-クロロ過安息香酸、*o*-カルボキシ過安息香酸等の過酸、過酸化水素、メタ過沃素酸ナトリウム、重クロム酸、重クロム酸ナトリウム、重クロム酸カリウム等の重クロム酸塩、過マンガン酸、過マンガン酸ナトリウム、過マンガン酸カリウム等の過マンガン酸塩、四酢酸鉛等の鉛塩等が挙げられる。これら酸化剤は、1種単独で又は2種以上混合して使用される。

【0326】

溶媒は、例えば、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、*tert*-ブタノール、エチレングリコール等の低級アルコール類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、モノグリム、ジグリム等のエーテル類、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類又はこれらの混合溶媒等が挙げることができる。

【0327】

酸化剤の使用量は、化合物(92)に対して通常少なくとも等モル、好ましくは等モル～3倍モル量とするのがよい。

【0328】

該反応は、通常-30～200、好ましくは-10～100付近にて行われ、一般に0.5～30時間程度にて終了する。

【0329】

上記に示す各反応式で得られる各々の目的化合物は、反応混合物を、例えば、冷却した後、濾過、濃縮、抽出等の単離操作によって粗反応生成物を分離し、カラムクロマトグラフィー、再結晶等の通常の精製操作によって、反応混合物から単離精製することができる。

【0330】

上記反応式-1～反応式-38における各原料化合物は、適当な塩であってもよく、また適当な反応性誘導体であってもよい。また、それらの目的化合物も適当な塩を形成していてもよい。かかる塩としては、ヘテロ環化合物(1)と同様な塩を挙げることができる。

10

20

30

40

50

【0331】

上記反応式 - 14 ~ 反応式 - 38 における各原料化合物は、公知の化合物であるか、又は公知の方法に従い、容易に製造される。

【0332】

本発明の一般式(1)で表される化合物は、立体異性体、光学異性体及び溶媒和物(水和物、エタノレート等)を包含する。

【0333】

本発明の一般式(1)で表される化合物は、医薬的に許容される酸を作用されることにより容易に酸付加塩とすることができ、本発明はこの酸付加塩をも包含する。上記において、酸としては、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸等の無機酸、酢酸、シュウ酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、マロン酸、メタンスルホン酸、安息香酸、トリフルオロ酢酸、ベンゼンスルホン酸、蟻酸、トルエンスルホン酸、乳酸等の有機酸、またはアミノ酸(例えば、アルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸等)等を挙げることができる。

10

【0334】

また本発明の一般式(1)で表される化合物のうち酸性基を有する化合物は、医薬的に許容される塩基性化合物を作用させることにより容易に塩を形成させることができる。これらの塩としては、例えば、アルカリ金属塩(例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等)及びアルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩等)等の金属塩;アンモニウム塩;有機塩基塩(例えば、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等)等を挙げることができる。該塩基性化合物としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム等を挙げることができる。

20

【0335】

次に、本発明化合物を有効成分として含有する医療製剤について説明する。

【0336】

上記医療製剤は、本発明化合物を通常の医療製剤の形態に製剤したものであって、通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤等の希釈剤あるいは賦形剤を用いて調製される。

30

【0337】

このような医療製剤としては、治療目的に応じて種々の形態の中から選択でき、その代表的なものとして錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤(液剤、懸濁剤等)、軟膏剤等が挙げられる。

【0338】

錠剤の形態に成形する際に用いられる担体としては、公知のものを広く使用でき、例えば、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、寒天末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等が挙げられる。

40

【0339】

更に、錠剤は、必要に応じて通常の錠皮を施した錠剤、例えば、糖衣剤、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。

50

【0340】

丸剤の形態に成形する際に用いられる担体としては、公知のものを広く使用でき、例えば、ブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナラン、寒天等の崩壊剤等が挙げられる。

【0341】

坐剤の形態に成形する際に用いられる担体としては、公知のものを広く使用でき、例えば、ポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等が挙げられる。

【0342】

注射剤として調製される場合は、液剤、乳剤及び懸濁剤は殺菌され、かつ血液と等張であるのが好ましい。これらの液剤、乳剤及び懸濁剤の形態に成形する際に用いられる希釈剤としては、公知のものを広く用いられているものを使用することができ、例えば、水、乳酸水溶液、エタノール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルベタン脂肪酸エステル類等が挙げられる。なお、この場合、等張性の溶液を調製するのに十分な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを医薬製剤中に含有させてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を、更に必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を含有させてもよい。

【0343】

ペースト、クリーム及びゲルの形態に製剤するに際しては、希釈剤としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えば、白色ワセリン、パラフィン、グリセリン、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト等を使用できる。

【0344】

医療製剤中に含有される本発明化合物の量は、特に限定されず広い範囲内から適宜選択することができるが、通常、医療製剤中に本発明化合物を1～70重量%含有させるのが好ましい。

【0345】

本発明に係る医療製剤の投与方法としては特に制限はなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別、疾患の状態、その他の条件に応じた方法で投与される。例えば、錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤の場合には経口投与される。また、注射剤の場合には、単独であるいはブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内に投与したり、更には必要に応じて単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内に投与することができる。坐剤の場合には、直腸内に投与される。

【0346】

上記医療製剤の投与量は、用法、患者の年齢、性別、疾患の程度、その他の条件に応じて適宜選択すればよく、通常、有効成分である一般式(1)の化合物の量として、1日あたり体重1kgに対して0.001～100mg、好ましくは0.001～50mgを1回～数回に分けて投与される。

【0347】

上記投与量は、種々の条件で変動するので、上記範囲より少ない投与量で十分な場合もあるし、また上記範囲を超えた投与量が必要な場合もある。

【0348】

本出願で引用した特許、特許出願及び文献は、参考として挿入される。

【発明の効果】

【0349】

本発明の化合物は、コラーゲンの産生を抑制する効果が著しく優れている。

【0350】

従って、本発明の複素環化合物(1)またはその塩は、コラーゲン産生抑制剤、及び線維化抑制剤として有用である。より具体的には、コラーゲンの過剰な産生によって生じる線

10

20

30

40

50

維化を伴う疾患の予防又は治療に有効である。例えば(i) 突発性および間質性肺線維症、塵肺、ARDS、肝線維症、新生児肝線維症、肝硬変、脾膿疱性線維症、骨髄線維症などの臓器疾患、(ii) 強皮症、象皮病、モルフエア、外傷や術後の肥厚瘢痕、火傷後のケロイドなどの皮膚疾患、(iii) 粥状硬化症、動脈硬化症などの血管性の疾患、(iv) 糖尿病網膜症、水晶体後部線維症増殖症、角膜移植に伴う血管新生、緑内障、増殖性硝子体網膜症、術後の角膜瘢痕などの眼科疾患、(v) 萎縮腎症、腎硬化症、腎線維症、間質性腎症、IgA腎症、糸球体硬化症、膜増殖性腎炎、糖尿病性腎症、慢性間質性腎炎、慢性糸球体腎炎などの腎疾患、(vi) リウマチ性関節炎、慢性関節炎、骨関節炎等の、軟骨または骨における疾患の予防薬又は治療薬に有効である。中でも、上記(i)で例示した臓器疾患に伴う線維化を抑制する効果に優れており、特に肺線維症、肝線維症、糸球体硬化症の予防、治療に有用である。

10

【0351】

本発明の化合物はまた、抗腫瘍効果が著しく優れている。
抗腫瘍効果が発現される腫瘍としては、例えば、悪性腫瘍等が挙げられる。

【0352】

悪性腫瘍としては、例えば、固形腫瘍(例えば、癌種、肉腫等)、リンパ腫または白血病等が挙げられる。

【0353】

より具体的には、悪性腫瘍としては、例えば、星細胞腫、悪性の髄芽腫、胚細胞腫瘍、頭蓋咽頭腫、上衣腫等の小児の脳腫瘍；グリオーマ、神経膠腫、髄膜腫、下垂体腺腫、神経鞘腫等の成人の脳腫瘍；上顎洞癌、咽頭癌(上咽頭癌、中咽頭癌、下咽頭癌)、喉頭癌、口腔癌、口唇癌、舌癌、耳下腺癌等の頭頸部癌；小細胞肺癌、非小細胞肺癌、胸腺腫、中皮腫等の胸部癌及び腫瘍；食道癌、肝臓癌、原発性肝癌、胆嚢癌、胆管癌、胃癌、大腸癌、結腸癌、直腸癌、肛門癌、膵癌、膵内分泌腫瘍等の消化器癌及び腫瘍；陰茎癌、腎盂・尿管癌、腎細胞癌、精巣(睾丸)腫瘍、前立腺癌、膀胱癌、ウイラムス腫瘍、尿路上皮癌等の泌尿器癌及び腫瘍；外陰癌、子宮頸部癌、子宮体部癌、子宮内膜癌、子宮肉腫、絨毛癌、膣癌、乳癌、卵巣癌、卵巣胚細胞腫瘍等の婦人科癌及び腫瘍；成人及び小児の軟部肉腫；骨肉腫、ユーイング腫瘍等の骨の腫瘍；副腎皮質癌、甲状腺癌等の内分泌組織の癌及び腫瘍；悪性リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキン病、多発性骨髄腫、形質細胞性腫瘍、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、成人T細胞白血病リンパ腫、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病等の悪性リンパ腫及び白血病；慢性骨髄増殖性疾患、悪性黒色腫、有棘細胞癌、基底細胞癌、菌状息肉症等の皮膚の癌及び腫瘍；上記腫瘍及び癌の転移巣等が挙げられる。

20

30

【0354】

本発明の化合物を前記疾患治療剤として使用する際には、他のコラーゲン産生抑制作用を有する薬剤、線維化抑制作用を有する薬剤、抗ウイルス剤、抗炎症剤、抗腫瘍剤等と同時に又は連続して使用することができる。本発明の化合物は、副作用が少なく、安全性に優れている。

【発明を実施するための形態】

【0355】

本発明で用いられる化合物の製造例を、それらの化合物の薬理試験結果とともに、以下に示す。

40

【0356】

参考例1

6 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1H - インドール - 2 - カルボン酸メチルエステルの製造
6 - メトキシ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸メチルエステル(11.57g, 56.38mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(100ml)溶液に、氷冷下、60%水素化ナトリウム(ミネラルオイル40%添加、以下同じ)(2.93g, 73.29mmol)を加え、15分間攪拌した後、ヨウ化メチル(3.86ml, 62.02mmol)を加えた。反応溶液を同温下、さらに1時間攪拌した。反応溶液に水

50

およびジエチルエーテルを加え、析出物を濾取した。得られた白色個体をジクロロメタン (200 ml) に溶解させ、氷冷下、三臭化ホウ素 (100 ml) をアルゴン気流下に加え、1時間攪拌した。反応溶液にメタノールを加えた後、溶媒を留去した。得られた残渣に水を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して10.19 gの標題化合物を得た。

性状：褐色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm:

3.88 (3H, s), 3.99 (3H, s), 5.01 (1H, s), 6.72 (1H, dd, $J = 8.5\text{ Hz}, 2.2\text{ Hz}$), 6.77 (1H, d, $J = 2.1\text{ Hz}$), 7.23 (1H, d, $J = 1.0\text{ Hz}$), 7.52 (1H, dd, $J = 8.6\text{ Hz}, 0.5\text{ Hz}$)。

10

【0357】

参考例2

4-(6-ヒドロキシ-1-メチル-1H-インドール-2-カルボニル)ピペラジン-1-カルボン酸t-ブチルエステルの製造

6-ベンジルオキシ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル (10 g, 33.86 mmol)、ヨウ化メチル (2.32 ml, 37.10 mmol) のTHF (100 ml)、DMF (50 ml) 混合溶液を氷冷し、60%水素化ナトリウム (1.63 g, 40.75 mmol) を加えて2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1M塩酸、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。残渣をエタノール (100 ml) に溶かし、5M水酸化ナトリウム水溶液 (20.3 ml, 101.5 mmol) を加えて2時間加熱還流した。反応液を氷冷し、6M塩酸を加え酸性として攪拌の後析出物を濾取し水洗、乾燥した。ろ液を酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。濾取物とろ液からの抽出物をあわせたもののDMF (120 ml) 溶液にピペラジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル (7.57 g, 40.63 mmol) を加えて氷冷し、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (9.7 g, 50.60 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物 (6.1 g, 39.83 mmol) を加え室温で終夜攪拌した。反応液に水、飽和重曹水を加えて1時間攪拌した後析出物を濾取し乾燥した。これをジクロロメタンに溶かし、1M塩酸水溶液、水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。残渣の1,4-ジオキサン (60 ml) 溶液に氷冷下、10% Pd/C (1.2 g) のエタノール (60 ml) 懸濁液を加え、水素雰囲気下 (1 atm) 40 で3時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル = 1:3、容量比、以下同じ) で精製し、ジエチルエーテルにて結晶化し濾取した。減圧乾燥後7.23 gの標題化合物を得た。

20

30

性状：白色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm:

1.49 (9H, s), 3.50 (4H, t, $J = 5.3\text{ Hz}$), 3.71 (3H, s), 3.76 (4H, t, $J = 5.1\text{ Hz}$), 5.53 (1H, s), 6.53 (1H, s), 6.69 - 6.72 (2H, m), 7.43 (1H, d, $J = 8.2\text{ Hz}$)。

40

【0358】

参考例3

6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロインドール-1,2-ジカルボン酸1-t-ブチルエステル2-エチルエステルの製造

6-ベンジルオキシ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル (3.0 g, 10 mmol) の酢酸エチル (30 ml) の懸濁液に、トリエチルアミン (2.1 ml, 15 mmol) とN,N-ジメチルアミノピリジン (0.12 g, 1.0 mmol) を加えた。氷冷下、二炭酸ジ-t-ブチル (2.7 g, 12 mmol) を加え、30分攪拌した。反応液に水 (30 ml) を加え、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を1規定塩

50

酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた褐色油状物のエタノール(40 ml)溶液に10%パラジウム-活性炭素(0.4 g)を加え、水素雰囲気下(1 atm)50℃にて6時間攪拌した。10%パラジウム-活性炭素を濾過し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:4)にて精製し、2.3 gの標題化合物を得た。

性状:無色油状物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm:

1.28 (3H, t, $J = 5.3 \text{ Hz}$), 1.50 (9H, d, $J = 1.3 \text{ Hz}$), 3.01 (1H, dd, $J = 16.0 \text{ Hz}$, 4.5 Hz), 3.43 (1H, dd, $J = 15.7 \text{ Hz}$, 11.4 Hz), 4.18 - 4.23 (2H, m), 4.82 - 4.87 (1H, m), 5.04 (1H, s), 6.44 (1H, d, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 6.93 (1H, d, $J = 7.9 \text{ Hz}$), 7.46 (1H, s)。

【0359】

参考例4

6-ベンジルオキシ-1-メトキシメチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステルの製造

6-ベンジルオキシ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル(3.0 g, 10 mmol)のDMF(30 ml)の溶液に氷冷下、60%水素化ナトリウム(0.49 g, 12 mmol)を加え、15分間攪拌後、クロロメチルメチルエーテル(1.0 ml, 13 mmol)を加え、30分間攪拌した。反応液に水(60 ml)を加え、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、3.45 gの標題化合物を得た。

性状:淡褐色油状物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm:

1.40 (3H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 3.27 (3H, s), 4.36 (2H, q, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 5.14 (2H, s), 5.93 (2H, s), 6.94 (1H, dd, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2.1 Hz), 7.04 (1H, d, $J = 2.3 \text{ Hz}$), 7.31 - 7.43 (5H, m), 7.46 - 7.49 (2H, m), 7.55 (1H, d, $J = 8.9 \text{ Hz}$)。

【0360】

参考例5

6-ヒドロキシ-1-メトキシメチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステルの製造

6-ベンジルオキシ-1-メトキシメチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル(3.45 g, 10 mmol)のエタノール(35 ml)溶液に10%パラジウム-活性炭素(0.35 g)を加え、水素雰囲気下(1 atm)50℃にて2時間攪拌した。放冷後、10%パラジウム-活性炭素を濾過し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1)にて精製し、2.0 gの標題化合物を得た。

性状:無色結晶

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm:

1.40 (3H, t, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 3.30 (3H, s), 4.36 (2H, q, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 4.85 (1H, s), 5.91 (2H, s), 6.77 (1H, dd, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2.3 Hz), 6.95 (1H, d, $J = 2.0 \text{ Hz}$), 7.30 (1H, d, $J = 0.7 \text{ Hz}$), 7.53 (1H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$)。

【0361】

参考例6

6-ヒドロキシ-1,3-ジメチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステルの製造

10

20

30

40

50

6 - ベンジルオキシ - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル (5 4 7 m g , 1 . 6 9 m m o l) の DMF (1 0 m l) 溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム (8 1 m g , 2 . 0 3 m m o l) を加えた。同温下、1 0 分間攪拌した後、氷冷のまま、ヨウ化メチル (1 1 6 μ l , 1 . 8 6 m m o l) を加えた。同温下、さらに1 時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n - ヘキサン = 1 : 2 0 1 : 4) にて精製することで白色結晶 (3 9 2 m g) を得た。得られた白色結晶をエタノール (8 m l) およびジオキサン (4 m l) の混合溶媒に溶解させた後、1 0 % パラジウム炭素 (4 0 m g) を加えた。水素雰囲気下、1 気圧 4 0 にて7 時間攪拌した。セライト濾過後、濾液を減圧下濃縮することで 2 7 7 m g の標題化合物を得た。

10

性状：白色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) p p m :

1 . 4 2 (3 H , t , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$) , 2 . 5 5 (3 H , s) , 3 . 9 2 (3 H , s) , 4 . 3 9 (2 H , q , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$) , 4 . 8 2 (1 H , s) , 6 . 6 8 - 6 . 7 3 (2 H , m) , 7 . 5 1 (1 H , d d , $J = 8 . 4 \text{ Hz}$, $0 . 7 \text{ Hz}$) 。

【 0 3 6 2 】

参考例 7

5 - (5 - ニトロピリジン - 2 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸メチルエステルの製造

20

5 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸メチルエステル (0 . 8 4 5 g , 4 . 4 2 m m o l) 及び 2 - クロロ - 5 - ニトロピリジン (0 . 7 7 1 g , 4 . 8 6 m m o l) を DMF (5 m l) に溶かし、無水炭酸カリウム (0 . 6 1 1 g , 4 . 4 2 m m o l) を加えて、8 0 で、1 8 時間攪拌した。反応液に水 (8 0 m l) を加えて、酢酸エチル (8 0 m l) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n - ヘキサン = 1 : 3) で精製後、酢酸エチル - n - ヘキサンの混合溶媒から再結晶して、0 . 7 5 3 g の標題化合物を得た。

性状：黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) p p m :

3 . 9 6 (3 H , s) , 7 . 0 4 (1 H , d , $J = 9 . 1 \text{ Hz}$) , 7 . 1 3 (1 H , d d , $J = 9 . 0 \text{ Hz}$, $2 . 2 \text{ Hz}$) , 7 . 2 3 (1 H , d , $J = 2 . 0 \text{ Hz}$) , 7 . 4 7 - 7 . 5 0 (2 H , m) , 8 . 4 7 (1 H , d d , $J = 9 . 1 \text{ Hz}$, $2 . 8 \text{ Hz}$) , 8 . 9 6 (1 H , b r s) , 9 . 0 5 (1 H , d , $J = 2 . 8 \text{ Hz}$) 。

30

【 0 3 6 3 】

適当な出発原料を用い、参考例 7 と同様にして以下の化合物を製造した。

【 0 3 6 4 】

参考例 8

4 - (5 - ニトロピリジン - 2 - イルオキシ) - 1 H - インドール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) p p m :

6 . 2 7 - 6 . 3 0 (1 H , m) , 6 . 9 3 - 6 . 9 6 (1 H , m) , 7 . 0 2 (1 H , d , $J = 9 . 1 \text{ Hz}$) , 7 . 1 7 - 7 . 2 7 (2 H , m) , 7 . 3 4 - 7 . 3 8 (1 H , m) , 8 . 3 2 (1 H , b r s) , 8 . 4 6 (1 H , d d , $J = 9 . 1 \text{ Hz}$, $2 . 8 \text{ Hz}$) , 9 . 0 6 (1 H , d , $J = 2 . 8 \text{ Hz}$) 。

40

【 0 3 6 5 】

参考例 9

5 - (5 - ニトロピリジン - 2 - イルオキシ) - 1 H - インドール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) p p m :

6 . 5 6 - 6 . 5 9 (1 H , m) , 6 . 9 6 - 7 . 0 0 (2 H , m) , 7 . 2 8 - 7 . 3 0 (1 H , m) , 7 . 4 1 - 7 . 4 6 (2 H , m) , 8 . 2 8 (1 H , b r s) , 8 . 4

50

4 (1 H , d d , J = 9 . 1 H z , 2 . 8 H z) , 9 . 0 6 (1 H , d , J = 2 . 8 H z) 。

【 0 3 6 6 】

参考例 1 0

6 - (1 H - インドール - 4 - イルオキシ) - N - (4 - トリフルオロメチルフェニル)
ニコチンアミド

¹ H - NMR (C D C l ₃) p p m :

6 . 2 6 - 6 . 2 8 (1 H , m) , 6 . 9 0 - 6 . 9 4 (1 H , m) , 6 . 9 9 (1 H ,
d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 1 3 - 7 . 1 5 (1 H , m) , 7 . 1 8 - 7 . 2 4 (1 H ,
m) , 7 . 2 9 - 7 . 3 2 (1 H , m) , 7 . 6 0 (2 H , d , J = 8 . 7 H z) , 7 . 7 3 (2 H , d , J = 8 . 4 H z) , 8 . 0 8 (1 H , b r s) , 8 . 1 9 (1 H , d d
10 , J = 8 . 6 H z , 2 . 5 H z) , 8 . 3 9 (1 H , b r s) , 8 . 6 7 (1 H , d , J
= 2 . 5 H z) 。

【 0 3 6 7 】

参考例 1 1

4 - [5 - (5 - ニトロピリジン - 2 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 2 - カルボニ
ル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

¹ H - NMR (C D C l ₃) p p m :

1 . 5 0 (9 H , s) , 3 . 5 7 (4 H , t , J = 5 . 2 H z) , 3 . 9 2 (4 H , b r
s) , 6 . 7 8 (1 H , s) , 7 . 0 3 (1 H , d , J = 9 . 1 H z) , 7 . 0 8 (1 H
20 , d d , J = 8 . 9 H z , 2 . 3 H z) , 7 . 4 3 (1 H , d , J = 2 . 3 H z) , 7 .
4 9 (1 H , d , J = 8 . 9 H z) , 8 . 4 6 (1 H , d d , J = 9 . 1 H z , 2 . 6 H
z) , 9 . 0 4 (1 H , d , J = 2 . 6 H z) , 9 . 4 1 (1 H , b r s) 。

【 0 3 6 8 】

参考例 1 2

[5 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イルオキシ) インドール - 1 - イル] 酢酸エチルエス
テル

¹ H - NMR (C D C l ₃) p p m :

1 . 2 8 (3 H , t , J = 7 . 1 H z) , 4 . 2 3 (2 H , q , J = 7 . 1 H z) , 4 .
8 4 (2 H , s) , 6 . 5 4 (1 H , d d , J = 3 . 2 H z , 0 . 7 H z) , 6 . 7 8 (1
30 H , d d , J = 8 . 7 H z , 0 . 5 H z) , 6 . 9 9 (1 H , d d , J = 8 . 7 H z ,
2 . 3 H z) , 7 . 1 4 (1 H , d , J = 3 . 2 H z) , 7 . 2 1 - 7 . 3 1 (1 H , m
) , 7 . 3 7 (1 H , d , J = 2 . 3 H z) , 7 . 7 1 (1 H , d d , J = 8 . 7 H z ,
2 . 6 H z) , 8 . 2 1 (1 H , d d , J = 2 . 6 H z , 0 . 5 H z) 。

【 0 3 6 9 】

参考例 1 3

6 - (1 H - インドール - 4 - イルオキシ) ニコチン酸エチルエステル

¹ H - NMR (C D C l ₃) p p m :

1 . 3 8 (3 H , t , J = 7 . 1 H z) , 4 . 3 7 (2 H , q , J = 7 . 1 H z) , 6 .
2 8 - 6 . 3 0 (1 H , m) , 6 . 9 0 - 6 . 9 5 (2 H , m) , 7 . 1 4 - 7 . 1 6 (1
40 H , m) , 7 . 1 9 - 7 . 2 5 (1 H , m) , 7 . 3 0 - 7 . 3 3 (1 H , m) , 8 .
2 5 (1 H , d d , J = 8 . 7 H z , 2 . 5 H z) , 8 . 3 4 (1 H , b r s) , 8 . 8
5 (1 H , d , J = 2 . 5 H z) 。

【 0 3 7 0 】

参考例 1 4

4 - [1 - メチル - 5 - (4 - メチル - 5 - ニトロピリジン - 2 - イルオキシ) - 1 H -
インドール - 2 - カルボニル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

¹ H - NMR (C D C l ₃) p p m :

1 . 4 8 (9 H , s) , 2 . 6 6 (3 H , s) , 3 . 5 0 (4 H , b r s) , 3 . 7 6 (4
4 H , b r s) , 3 . 8 6 (3 H , s) , 6 . 5 9 (1 H , s) , 6 . 8 1 (1 H , s) 50

, 7.07 (1H, dd, J = 2.2 Hz, 8.9 Hz), 7.37 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.88 (1H, s)。

【0371】

参考例15

4 - [1 - メチル - 5 - (6 - メチル - 5 - ニトロピリジン - 2 - イルオキシ) - 1H - インドール - 2 - カルボニル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

1.49 (9H, s), 2.76 (3H, s), 3.49 - 3.53 (4H, m), 3.75 - 3.80 (4H, m), 3.88 (3H, s), 6.59 (1H, s), 6.72 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 2.2 Hz, 8.9 Hz), 7.38 (1H, s), 7.40 (1H, d, J = 6.2 Hz), 8.33 (1H, d, J = 8.9 Hz)。

10

【0372】

参考例16

4 - [1 - メチル - 5 - (5 - ニトロピリミジン - 2 - イルオキシ) - 1H - インドール - 2 - カルボニル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

1.49 (9H, s), 3.50 (4H, brs), 3.74 - 3.77 (4H, m), 3.87 (3H, s), 6.61 (1H, s), 7.13 (1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.9 Hz), 7.42 - 7.45 (2H, m), 9.31 (2H, s)。

20

【0373】

参考例17

1 - メチル - 5 - (5 - ニトロピリジン - 2 - イルオキシ) - 1H - インドール - 2 - カルボン酸メチルエステル

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

3.93 (3H, s), 4.11 (3H, s), 7.03 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 2.2 Hz, 9.2 Hz), 7.27 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.44 - 7.47 (2H, m), 8.46 (1H, dd, J = 2.7 Hz, 8.9 Hz), 9.03 (1H, d, J = 2.7 Hz)。

30

【0374】

参考例18

(S) - 3 - メチル - 4 - [1 - メチル - 5 - (5 - ニトロピリジン - 2 - イルオキシ) - 1H - インドール - 2 - カルボニル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

1.31 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.48 (9H, s), 2.88 (1H, brs), 3.05 (1H, brs), 3.28 (1H, t, J = 11.3 Hz), 3.84 (3H, s), 3.92 (1H, s), 4.21 (2H, brs), 4.70 (1H, brs), 6.57 (1H, s), 7.02 (1H, dd, J = 0.5 Hz, 8.9 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.9 Hz), 7.39 - 7.43 (2H, m), 8.46 (1H, dd, J = 2.7 Hz, 8.9 Hz), 9.03 (1H, dd, J = 0.5 Hz, 2.7 Hz)。

40

【0375】

参考例19

1 - メチル - 6 - (5 - ニトロピリジン - 2 - イルオキシ) - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

1.42 (3H, t, J = 7.0 Hz), 4.04 (3H, s), 4.38 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 2.2 Hz, 8.6 Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.19 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.32 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.48 (1H, d

50

d, J = 2.7 Hz, 8.9 Hz), 9.05 (1 H, d, J = 3.0 Hz)。

【0376】

参考例20

1-メチル-7-(5-ニトロピリジン-2-イルオキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

¹H-NMR (CDCl₃) ppm:

1.40 (3 H, t, J = 7.0 Hz), 4.09 (3 H, s), 4.35 (2 H, q, J = 7.0 Hz), 3.94 (3 H, s), 7.01 (1 H, dd, J = 1.1 Hz, 7.6 Hz), 7.08 (1 H, d, J = 8.9 Hz), 7.14 (1 H, t, J = 7.8 Hz), 7.35 (1 H, s), 7.60 (1 H, dd, J = 0.8 Hz, 7.8 Hz), 8.51 (1 H, dd, J = 3.0 Hz, 8.9 Hz), 9.05 (1 H, dd, J = 0.8 Hz, 3.0 Hz)。

10

【0377】

参考例21

1-メチル-4-(5-ニトロピリジン-2-イルオキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

¹H-NMR (CDCl₃) ppm:

1.36 (3 H, t, J = 7.0 Hz), 4.11 (3 H, s), 4.34 (2 H, q, J = 7.0 Hz), 6.96 (1 H, dd, J = 1.4 Hz, 7.3 Hz), 7.03 (1 H, d, J = 0.8 Hz), 7.07 (1 H, dd, J = 0.5 Hz, 8.9 Hz), 7.32 - 7.43 (2 H, m), 8.48 (1 H, dd, J = 2.7 Hz, 8.9 Hz), 9.03 (1 H, dd, J = 0.8 Hz, 3.0 Hz)。

20

【0378】

参考例22

1,4-ジメチル-5-(5-ニトロピリジン-2-イルオキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

¹H-NMR (CDCl₃) ppm:

1.43 (3 H, t, J = 7.0 Hz), 2.35 (3 H, s), 4.09 (3 H, s), 4.39 (2 H, q, J = 7.0 Hz), 7.01 (1 H, dd, J = 0.5 Hz, 9.2 Hz), 7.07 (1 H, d, J = 8.9 Hz), 7.29 (1 H, d, J = 8.6 Hz), 7.35 (1 H, d, J = 0.8 Hz), 8.46 (1 H, dd, J = 2.7 Hz, 8.9 Hz), 9.02 (1 H, dd, J = 0.3 Hz, 2.7 Hz)。

30

【0379】

参考例23

1-メチル-6-(5-ニトロピリジン-2-イルオキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸メチルエステル

¹H-NMR (CDCl₃) ppm:

3.92 (3 H, s), 4.05 (3 H, s), 6.94 (1 H, dd, J = 8.6 Hz, 2.0 Hz), 7.06 (1 H, d, J = 9.1 Hz), 7.19 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.32 (1 H, s), 7.72 (1 H, d, J = 8.6 Hz), 8.49 (1 H, dd, J = 9.1 Hz, 2.8 Hz), 9.06 (1 H, d, J = 2.8 Hz)。

40

【0380】

参考例24

1-メチル-6-(5-ニトロピリミジン-2-イルオキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

¹H-NMR (CDCl₃) ppm:

1.42 (3 H, t, J = 7.2 Hz), 4.06 (3 H, s), 4.39 (2 H, q, J = 7.1 Hz), 6.98 (1 H, dd, J = 8.7 Hz, 2.1 Hz), 7.23 (1 H, d, J = 2.1 Hz), 7.34 (1 H, d, J = 0.8 Hz), 7.74 (1 H

50

, d, J = 8.7 Hz), 9.34 (2H, s)。

【0381】

参考例 25

6 - (5 - ニトロピリジン - 2 - イルオキシ) - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

1.42 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.42 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.0 Hz), 7.06 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.24 - 7.26 (2H, m), 7.73 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.49 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 2.8 Hz), 8.96 (1H, s), 9.05 (1H, d, J = 2.6 Hz)。

10

【0382】

参考例 26

1 - メトキシメチル - 6 - (5 - ニトロピリジン - 2 - イルオキシ) - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

1.42 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.31 (3H, s), 4.40 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.95 (2H, s), 7.00 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.0 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.37 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.39 (1H, s), 7.73 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.49 (1H, dd, J = 8.9 Hz, 3.0 Hz), 9.05 (1H, d, J = 3.0 Hz)。

20

【0383】

参考例 27

6 - (5 - ニトロピリジン - 2 - イルオキシ) - 2,3 - ジヒドロインドール - 1,2 - ジカルボン酸 1 - t - ブチルエステル 2 - エチルエステル

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

1.30 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.48 (9H, s), 3.13 (1H, dd, J = 17.0 Hz, 4.8 Hz), 3.53 (1H, dd, J = 16.2 Hz, 11.5 Hz), 4.23 (2H, m), 4.90 (1H, d, J = 10.9 Hz), 6.74 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.15 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.72 (1H, s), 8.46 (1H, dd, J = 8.9 Hz, 2.6 Hz), 9.06 (1H, d, J = 3.0 Hz)。

30

【0384】

参考例 28

1 - メチル - 6 - {5 - [メチル(4 - トリフルオロメトキシベンゾイル)アミノ]ピリジン - 2 - イルオキシ} - 1H - インドール - 2 - カルボン酸

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

3.48 (3H, s), 4.05 (3H, s), 6.87 - 6.91 (2H, m), 7.09 - 7.11 (3H, m), 7.36 - 7.38 (3H, m), 7.46 (1H, dd, J = 8.7 Hz, 2.8 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.90 (1H, d, J = 3.0 Hz)。

40

【0385】

参考例 29

1,3 - ジメチル - 6 - (5 - ニトロピリジン - 2 - イルオキシ) - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

1.45 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.60 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.42 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.0 Hz), 7.05 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.14 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 9.1 Hz)

50

z, 2.8 Hz), 9.05 (1H, d, J = 2.5 Hz)。

【0386】

参考例30

4-[1-メチル-6-(5-ニトロピリジン-2-イルオキシ)-1H-インドール-2-カルボニル]ピペラジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル

¹H-NMR (CDCl₃) ppm:

1.49 (9H, s), 3.51 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.76 (4H, t, J = 5.1 Hz), 3.82 (3H, s), 6.64 (1H, d, J = 0.7 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.0 Hz), 7.21 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.6 Hz), 9.33 (2H, s)。

10

【0387】

参考例31

1-メチル-6-(4-メチル-5-ニトロピリジン-2-イルオキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm:

1.34 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.61 (3H, s), 3.99 (3H, s), 4.33 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.0 Hz), 7.19 (1H, s), 7.31 (1H, d, J = 0.7 Hz), 7.50 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.74 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.84 (1H, s)。

20

【0388】

参考例32

4-[1-メチル-6-(5-ニトロピリジン-2-イルオキシ)-1H-インドール-2-カルボニル]ピペラジン-1-カルボン酸t-ブチルエステルの製造

6-ヒドロキシ-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸(12.27g, 64.2mmol)、ピペラジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル(14.34g, 77.0mmol)のDMF(80ml)溶液に氷冷下1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(18.4g, 96.0mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(11.6g, 75.7mmol)を加え室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣に水、酢酸エチルを加えて分液した。有機層を1M塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。残渣をDMF(80ml)に溶かし、2-クロロ-5-ニトロピリジン(10.05g, 63.4mmol)、炭酸カリウム(11.92g, 86.2mmol)を加えて終夜攪拌した。溶媒を留去し残渣に水、ジエチルエーテルを加えて1時間攪拌の後、析出物を濾取、乾燥し23.2gの標題化合物を得た。

30

性状：黄色粉末

¹H-NMR (CDCl₃) ppm:

1.49 (9H, s), 3.51 (4H, brs), 3.76 (4H, t, J = 5.1 Hz), 3.82 (3H, s), 6.63 (1H, s), 6.94 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.0 Hz), 7.05 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.17 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 2.8 Hz), 9.05 (1H, d, J = 3.0 Hz)。

40

【0389】

参考例33

[4-(5-アミノピリジン-2-イルオキシ)インドール-1-イル]酢酸エチルエステルの製造

[4-(5-ニトロピリジン-2-イルオキシ)インドール-1-イル]酢酸エチルエステル(1.49g, 4.35mmol)をTHF(テトラヒドロフラン)(15ml)に溶かし、5%パラジウム-炭素(0.15g)を加え、常温常圧下で18時間接触還元した。触媒を濾去し、濾液を濃縮乾固して、1.43gの標題化合物を得た。

50

性状：淡黄色油状物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm:

1.26 (3H, t, $J = 7.1\text{ Hz}$), 3.49 (2H, brs), 4.22 (2H, q, $J = 7.1\text{ Hz}$), 4.82 (2H, s), 6.38 (1H, d, $J = 3.3\text{ Hz}$), 6.75 - 6.80 (2H, m), 7.00 - 7.08 (3H, m), 7.14 - 7.20 (1H, m), 7.73 (1H, d, $J = 3.0\text{ Hz}$).

【0390】

適当な出発原料を用い、参考例33と同様にして以下の化合物を製造した。

【0391】

参考例34

2 - [4 - (5 - アミノピリジン - 2 - イルオキシ) インドール - 1 - イル] - 1 - (4 - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン - 1 - イル) エタノン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm:

2.27 - 2.42 (4H, m), 3.39 - 3.66 (8H, m), 4.88 (2H, s), 5.94 (2H, s), 6.38 (1H, d, $J = 3.3\text{ Hz}$), 6.71 - 6.82 (5H, m), 6.99 (1H, d, $J = 3.3\text{ Hz}$), 7.04 (1H, d, $J = 3.0\text{ Hz}$), 7.06 - 7.07 (1H, m), 7.13 - 7.19 (1H, m), 7.72 - 7.74 (1H, m).

【0392】

参考例35

2 - [5 - (5 - アミノピリジン - 2 - イルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロインドール - 1 - イル] - 1 - (4 - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン - 1 - イル) エタノン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm:

2.43 (4H, brs), 2.97 (2H, t, $J = 8.2\text{ Hz}$), 3.39 - 3.52 (6H, m), 3.55 (2H, t, $J = 4.9\text{ Hz}$), 3.65 (2H, t, $J = 4.9\text{ Hz}$), 3.82 (2H, s), 5.95 (2H, s), 6.41 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$), 6.68 (1H, d, $J = 8.7\text{ Hz}$), 6.73 - 6.80 (3H, m), 6.85 - 6.86 (2H, m), 7.04 (1H, dd, $J = 8.7\text{ Hz}$, 3.1 Hz), 7.69 (1H, d, $J = 3.1\text{ Hz}$).

【0393】

参考例36

2 - [4 - (5 - アミノピリジン - 2 - イルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロインドール - 1 - イル] - 1 - (4 - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン - 1 - イル) エタノン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm:

2.42 (4H, brs), 2.85 (2H, t, $J = 8.2\text{ Hz}$), 3.42 (2H, s), 3.43 (2H, t, $J = 8.3\text{ Hz}$), 3.51 - 3.55 (4H, m), 3.64 (2H, t, $J = 4.9\text{ Hz}$), 3.86 (2H, s), 5.95 (2H, s), 6.24 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 6.37 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 6.70 - 6.77 (3H, m), 6.85 (1H, s), 7.00 - 7.08 (2H, m), 7.71 (1H, d, $J = 3.0\text{ Hz}$).

【0394】

参考例37

4 - [5 - (5 - アミノピリジン - 2 - イルオキシ) - 1H - インドール - 2 - カルボニル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm:

1.49 (9H, s), 3.48 (2H, s), 3.55 (4H, t, $J = 5.8\text{ Hz}$), 3.90 (4H, brs), 6.72 (1H, d, $J = 3.0\text{ Hz}$), 6.76 (1H, s), 7.03 - 7.12 (2H, m), 7.33 (1H, d, $J = 2.3\text{ Hz}$), 7

10

20

30

40

50

. 40 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.70 (1H, d, J = 2.9 Hz), 9.19 (1H, brs)。

【0395】

参考例38

[5 - (5 - アミノピリジン - 2 - イルオキシ) - 1 - メチル - 1H - インドール - 2 - イル] (4 - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン - 1 - イル) メタノン

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

2.47 (4H, brs), 3.45 (4H, s), 3.76 (4H, brs), 3.82 (3H, s), 5.95 (2H, s), 6.51 (1H, d, J = 0.6 Hz), 6.72 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 0.6 Hz), 6.75 (2H, s), 6.86 (1H, s), 7.05 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.29 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.32 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 2.3 Hz, 0.6 Hz)。

10

【0396】

参考例39

[5 - (5 - アミノピリジン - 2 - イルオキシ) - 1 - メチル - 1H - インドール - 2 - イル] (4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) メタノン

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

2.50 (4H, brs), 3.44 (2H, brs), 3.55 (2H, s), 3.77 (4H, brs), 3.82 (3H, s), 6.51 (1H, d, J = 0.7 Hz), 6.72 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 0.7 Hz), 7.22 - 7.39 (7H, m), 7.68 (1H, d, J = 3.0 Hz)。

20

【0397】

参考例40

4 - [5 - (5 - アミノピリジン - 2 - イルオキシ) - 1 - メチル - 1H - インドール - 2 - カルボニル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

1.48 (9H, s), 3.49 (6H, brs), 3.75 (4H, t, J = 5.0 Hz), 3.83 (3H, s), 6.53 (1H, s), 6.73 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 8.7 Hz, 2.3 Hz), 7.31 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.69 (1H, d, J = 2.9 Hz)。

30

【0398】

参考例41

[5 - (5 - アミノピリジン - 2 - イルオキシ) - 1 - メチル - 1H - インドール - 2 - イル] [4 - (4 - メトキシベンジル) ピペラジン - 1 - イル] メタノン

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

2.47 (4H, brs), 3.45 (2H, brs), 3.49 (4H, s), 3.76 - 3.79 (4H, m), 3.80 (3H, s), 3.82 (3H, s), 6.52 (1H, s), 6.72 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 1.1 Hz, 8.6 Hz), 7.21 - 7.34 (4H, m), 7.69 (1H, d, J = 3.0 Hz)。

40

【0399】

参考例42

[5 - (5 - アミノピリジン - 2 - イルオキシ) - 1 - メチル - 1H - インドール - 2 - イル] [4 - (4 - ジフロオロメトキシベンジル) ピペラジン - 1 - イル] メタノン

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

50

2.48 (4H, brs), 3.46 (2H, brs), 3.52 (2H, s), 3.77 (4H, brs), 3.82 (3H, s), 6.50 (1H, t, J = 7.4 Hz), 6.52 (1H, s), 6.72 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.02 - 7.15 (2H, m), 7.27 - 7.34 (2H, m), 7.32 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.69 (1H, d, J = 2.5 Hz)。

【0400】

参考例 43

[6 - (5 - アミノピリジン - 2 - イルオキシ) - 1 - メチル - 1H - インドール - 2 - イル] {4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ベンジル]ピペラジン - 1 - イル}メタノン

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

2.47 (4H, brs), 3.50 (4H, s), 3.76 (7H, s), 4.35 (2H, q, J = 8.1 Hz), 6.55 (1H, s), 6.76 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.88 (1H, dd, J = 8.3 Hz, 2.0 Hz), 6.91 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.05 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.9 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.71 (1H, d, J = 2.9 Hz)。

【0401】

参考例 44

[5 - (5 - アミノピリジン - 2 - イルオキシ) - 1 - メチル - 1H - インドール - 2 - イル] {4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ベンジル]ピペラジン - 1 - イル}メタノン

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

2.47 (4H, brs), 3.45 (2H, s), 3.50 (2H, s), 3.76 (4H, brs), 3.82 (3H, s), 4.34 (2H, q, J = 8.2 Hz), 6.52 (1H, s), 6.72 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.91 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 3.0 Hz), 7.02 - 7.10 (1H, m), 7.27 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.24 - 7.37 (2H, m), 7.68 (1H, d, J = 3.0 Hz)。

【0402】

参考例 45

4 - [6 - (5 - アミノピリジン - 2 - イルオキシ) - 1 - メチル - 1H - インドール - 2 - カルボニル]ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

1.49 (9H, s), 3.50 (4H, t, J = 5.6 Hz), 3.75 (4H, t, J = 5.6 Hz), 3.77 (3H, s), 3.67 - 3.88 (2H, m), 6.57 (1H, s), 6.77 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.90 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.0 Hz), 7.05 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 3.0 Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.71 (1H, d, J = 3.0 Hz)。

【0403】

参考例 46

6 - (5 - アミノピリジン - 2 - イルオキシ) - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

¹H - NMR (DMSO - d₆) ppm:

1.33 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.32 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.12 (2H, s), 6.76 - 6.79 (2H, m), 6.90 (1H, s), 7.07 - 7.12 (2H, m), 7.56 - 7.61 (2H, m), 11.68 (1H, s)。

【0404】

参考例 47

10

20

30

40

50

6 - (5 - アミノピリジン - 2 - イルオキシ) - 1 - メトキシメチル - 1 H - インドール
- 2 - カルボン酸エチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm :

1 . 4 1 (3 H , t , $J = 7 . 2 \text{ Hz}$) , 3 . 2 8 (3 H , s) , 3 . 5 2 (2 H , s)
, 4 . 3 7 (2 H , q , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$) , 5 . 9 0 (2 H , s) , 6 . 8 1 (1 H , d
, $J = 8 . 6 \text{ Hz}$) , 6 . 9 5 (1 H , dd , $J = 8 . 6 \text{ Hz}$, $2 . 0 \text{ Hz}$) , 7 . 1 0
(1 H , dd , $J = 8 . 6 \text{ Hz}$, $3 . 0 \text{ Hz}$) , 7 . 2 5 (1 H , dd , $J = 10 . 8 \text{ Hz}$
 z , $1 . 9 \text{ Hz}$) , 7 . 3 3 (1 H , d , $J = 1 . 0 \text{ Hz}$) , 7 . 6 2 (1 H , d , $J =$
 $8 . 9 \text{ Hz}$) , 7 . 7 3 (1 H , d , $J = 3 . 0 \text{ Hz}$) 。

【 0 4 0 5 】

参考例 4 8

6 - (5 - アミノピリミジン - 2 - イルオキシ) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 -
カルボン酸エチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm :

1 . 4 1 (3 H , t , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$) , 3 . 5 0 (2 H , s) , 4 . 0 3 (3 H , s)
, 4 . 3 7 (2 H , q , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$) , 6 . 9 6 (1 H , dd , $J = 8 . 7 \text{ Hz}$, 2
 $. 0 \text{ Hz}$) , 7 . 1 9 (1 H , d , $J = 1 . 6 \text{ Hz}$) , 7 . 2 9 (1 H , s) , 7 . 6 6
(1 H , d , $J = 8 . 6 \text{ Hz}$) , 8 . 0 8 (2 H , s) 。

【 0 4 0 6 】

参考例 4 9

6 - (5 - アミノピリジン - 2 - イルオキシ) インドール - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - t
- ブチルエステル 2 - エチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm :

1 . 3 9 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 1 . 5 9 (9 H , s) , 3 . 5 3 (2 H , br
s) , 4 . 3 6 (2 H , q , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$) , 6 . 8 1 (1 H , d , $J = 8 . 6 \text{ Hz}$)
, 7 . 0 2 (1 H , dd , $J = 8 . 6 \text{ Hz}$, $2 . 3 \text{ Hz}$) , 7 . 0 8 - 7 . 1 2 (2 H ,
m) , 7 . 5 4 (1 H , d , $J = 8 . 2 \text{ Hz}$) , 7 . 7 5 (2 H , dd , $J = 10 . 7 \text{ Hz}$
 z , $2 . 5 \text{ Hz}$) 。

【 0 4 0 7 】

参考例 5 0

6 - (5 - アミノ - 4 - メチルピリジン - 2 - イルオキシ) - 1 - メチル - 1 H - インド
ール - 2 - カルボン酸エチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm :

1 . 3 9 - 1 . 4 2 (3 H , m) , 2 . 2 0 (3 H , s) , 3 . 4 5 (2 H , br s) ,
3 . 9 9 (3 H , s) , 4 . 3 4 - 4 . 3 8 (2 H , m) , 6 . 7 0 (1 H , s) , 6 .
8 9 (1 H , dd , $J = 8 . 7 \text{ Hz}$, $2 . 1 \text{ Hz}$) , 7 . 0 4 (1 H , d , $J = 2 . 0 \text{ Hz}$
 z) , 7 . 2 7 - 7 . 2 7 (1 H , m) , 7 . 6 1 (1 H , d , $J = 8 . 6 \text{ Hz}$) , 7 .
6 7 (1 H , s) 。

【 0 4 0 8 】

参考例 5 1

5 - [5 - (3 , 4 - ジクロロベンゾイルアミノ) ピリジン - 2 - イルオキシ] - 1 H -
インドール - 2 - カルボン酸メチルエステルの製造

5 - (5 - ニトロピリジン - 2 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸メ
チルエステル (0 . 7 5 0 g , 2 . 3 9 mmol) を THF (2 0 ml) に溶かし、5 %
パラジウム - 炭素 (0 . 1 0 g) を加え、常温常圧下で 2 時間接触還元した。触媒を濾去
し、濾液を濃縮乾固して、0 . 6 7 7 g の淡黄色油状物を得た。これを THF (3 0 ml)
に溶かし、トリエチルアミン (0 . 3 3 3 ml , 2 . 3 9 mmol)、次いで 3 , 4 -
ジクロロベンゾイルクロリド (0 . 5 0 1 g , 2 . 3 9 mmol) を加えて、室温で 1 時
間攪拌した。反応液に飽和食塩水 (3 0 ml) を加えて、酢酸エチル (3 0 ml) で抽出
した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残

10

20

30

40

50

渣を酢酸エチルから結晶化して、1.00 gの標題化合物を得た。

性状：白色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm:

3.89 (3H, s), 7.02 (1H, d, $J = 8.9\text{ Hz}$), 7.07 (1H, dd, $J = 8.9\text{ Hz}$, 2.3 Hz), 7.15 (1H, d, $J = 1.2\text{ Hz}$), 7.39 (1H, d, $J = 2.1\text{ Hz}$), 7.48 (1H, d, $J = 8.7\text{ Hz}$), 7.84 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$), 7.95 (1H, dd, $J = 8.4\text{ Hz}$, 2.0 Hz), 8.16 (1H, dd, $J = 8.8\text{ Hz}$, 2.7 Hz), 8.22 (1H, d, $J = 2.0\text{ Hz}$), 8.45 (1H, d, $J = 2.5\text{ Hz}$), 10.52 (1H, s), 12.00 (1H, br s)。

10

【0409】

適当な出発原料を用い、参考例51と同様にして以下の化合物を製造した。

【0410】

参考例52

4 - { 1 - メチル - 5 - [5 - (4 - トリフルオロメチルベンゾイルアミノ) ピリジン - 2 - イルオキシ] - 1 H - インドール - 2 - カルボニル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) ppm:

1.48 (9H, s), 3.49 (4H, br s), 3.76 - 3.73 (4H, m), 3.84 (3H, s), 6.56 (1H, s), 6.93 (1H, d, $J = 8.9\text{ Hz}$), 7.11 (1H, dd, $J = 8.9\text{ Hz}$, 2.2 Hz), 7.39 - 7.36 (1H, m), 7.75 (2H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$), 7.99 (3H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$), 8.17 (1H, dd, $J = 8.9\text{ Hz}$, 2.7 Hz), 8.25 (1H, d, $J = 2.2\text{ Hz}$)。

20

【0411】

参考例53

4 - { 5 - [5 - (3, 4 - ジクロロベンゾイルアミノ) ピリジン - 2 - イルオキシ] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) ppm:

1.48 (9H, s), 3.49 (4H, br s), 3.74 (4H, br s), 3.82 (3H, d, $J = 1.4\text{ Hz}$), 6.88 (1H, dd, $J = 1.6\text{ Hz}$, 8.9 Hz), 7.09 (1H, dd, $J = 1.6\text{ Hz}$, 8.6 Hz), 7.34 - 7.37 (2H, m), 7.53 (1H, dd, $J = 2.2\text{ Hz}$, 8.6 Hz), 7.70 (1H, dd, $J = 2.2\text{ Hz}$, 8.4 Hz), 7.98 (1H, d, $J = 2.2\text{ Hz}$), 8.10 (2H, dd, $J = 1.9\text{ Hz}$, 8.9 Hz), 8.23 (1H, d, $J = 2.7\text{ Hz}$)。

30

【0412】

参考例54

4 - { 1 - メチル - 5 - [4 - メチル - 5 - (4 - トリフルオロメチルベンゾイルアミノ) ピリジン - 2 - イルオキシ] - 1 H - インドール - 2 - カルボニル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) ppm:

1.49 (9H, s), 2.78 (3H, s), 3.50 (4H, br s), 3.75 (4H, br s), 3.83 (3H, s), 6.55 (1H, s), 6.77 (1H, s), 7.10 (1H, dd, $J = 1.1\text{ Hz}$, 8.9 Hz), 7.35 - 7.38 (2H, m), 7.71 (1H, s), 7.76 (2H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$), 8.02 (2H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$), 8.25 (1H, s)。

40

【0413】

参考例55

4 - { 1 - メチル - 5 - [6 - メチル - 5 - (4 - トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)

50

) ピリジン - 2 - イルオキシ] - 1 H - インドール - 2 - カルボニル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm :

1.48 (9 H , s) , 2.44 (3 H , s) , 3.50 (4 H , br s) , 3.75 (4 H , br s) , 3.83 (3 H , s) , 6.54 (1 H , s) , 6.57 (1 H , d , $J = 8.6\text{ Hz}$) , 7.34 (1 H , d , $J = 9.2\text{ Hz}$) , 7.36 (1 H , s) , 7.77 (3 H , d , $J = 8.1\text{ Hz}$) , 7.90 - 7.96 (1 H , m) , 8.02 (2 H , d , $J = 8.1\text{ Hz}$) 。

【 0 4 1 4 】

参考例 5 6

10

4 - { 5 - [5 - (3 , 4 - ジクロロベンゾイルアミノ) - 4 - メチルピリジン - 2 - イルオキシ] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm :

1.48 (9 H , s) , 2.26 (3 H , s) , 3.49 - 3.52 (4 H , m) , 3.73 - 3.77 (4 H , m) , 3.83 (3 H , s) , 6.55 (1 H , s) , 6.76 (1 H , s) , 7.10 (1 H , dd , $J = 2.2\text{ Hz}$, 8.9 Hz) , 7.35 (1 H , d , $J = 3.5\text{ Hz}$) , 7.37 (1 H , d , $J = 3.5\text{ Hz}$) , 7.58 (1 H , d , $J = 8.1\text{ Hz}$) , 7.59 (1 H , s) , 7.73 (1 H , dd , $J = 1.9\text{ Hz}$, 8.4 Hz) , 8.01 (1 H , d , $J = 1.6\text{ Hz}$) , 8.12 (1 H , s) 。

20

【 0 4 1 5 】

参考例 5 7

4 - { 5 - [5 - (3 , 4 - ジクロロベンゾイルアミノ) - 6 - メチルピリジン - 2 - イルオキシ] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm :

1.48 (9 H , s) , 2.84 (3 H , s) , 3.49 - 3.52 (4 H , m) , 3.74 - 3.76 (4 H , m) , 3.79 (3 H , s) , 6.49 - 6.52 (2 H , m) , 7.10 (1 H , dd , $J = 2.2\text{ Hz}$, 8.9 Hz) , 7.30 - 7.34 (2 H , m) , 7.57 (1 H , d , $J = 8.4\text{ Hz}$) , 7.74 (1 H , d , $J = 8.6\text{ Hz}$) , 7.75 (1 H , dd , $J = 2.2\text{ Hz}$, 8.4 Hz) , 7.98 (1 H , s) , 8.04 (1 H , d , $J = 2.2\text{ Hz}$) 。

30

【 0 4 1 6 】

参考例 5 8

4 - { 1 - メチル - 5 - [5 - (4 - トリフルオロメチルベンゾイルアミノ) ピリミジン - 2 - イルオキシ] - 1 H - インドール - 2 - カルボニル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm :

1.48 (9 H , s) , 3.49 (4 H , br s) , 3.72 - 3.76 (4 H , m) , 3.83 (3 H , s) , 6.58 (1 H , s) , 7.15 (1 H , dd , $J = 2.4\text{ Hz}$, 8.9 Hz) , 7.39 (1 H , d , $J = 9.2\text{ Hz}$) , 7.43 (1 H , d , $J = 2.2\text{ Hz}$) , 7.75 (2 H , d , $J = 8.4\text{ Hz}$) , 8.00 (2 H , d , $J = 8.1\text{ Hz}$) , 8.11 (1 H , s) , 8.85 (2 H , s) 。

40

【 0 4 1 7 】

参考例 5 9

4 - { 5 - [5 - (3 , 4 - ジクロロベンゾイルアミノ) ピリミジン - 2 - イルオキシ] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm :

1.48 (9 H , s) , 3.44 - 3.49 (4 H , m) , 3.74 (4 H , br s) ,

50

3.82 (3H, s), 6.57 (1H, s), 7.13 (1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.9 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.41 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 2.2 Hz, 8.4 Hz), 8.00 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.37 (1H, s), 8.82 (2H, s)。

【0418】

参考例60

1-メチル-5-[5-(4-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)ピリジン-2-イルオキシ]-1H-インドール-2-カルボン酸メチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) ppm:

3.92 (3H, s), 4.09 (3H, s), 6.95 (1H, d, J = 4.1 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.9 Hz), 7.39 - 7.43 (3H, m), 7.75 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.92 (1H, s), 7.98 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.19 (1H, dd, J = 2.7 Hz, 8.9 Hz), 8.24 (1H, d, J = 1.9 Hz)。

【0419】

参考例61

(S)-3-メチル-4-{1-メチル-5-[5-(4-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)ピリジン-2-イルオキシ]-1H-インドール-2-カルボニル}ピペラジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) ppm:

1.29 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.48 (9H, s), 2.86 (1H, br s), 3.04 (1H, br s), 3.21 - 3.30 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.92 (1H, d, J = 12.2 Hz), 4.20 (2H, br s), 4.69 (1H, br s), 6.52 (1H, s), 6.90 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 2.2 Hz, 8.9 Hz), 7.34 - 7.37 (2H, m), 7.73 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.98 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.12 - 8.16 (2H, m), 8.25 (1H, d, J = 2.4 Hz)。

【0420】

参考例62

1-メチル-6-[5-(4-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)ピリジン-2-イルオキシ]-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) ppm:

1.41 (3H, t, J = 7.0 Hz), 4.03 (3H, s), 4.37 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 2.2 Hz, 8.4 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.15 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.30 (1H, d, J = 0.8 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.77 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.83 (1H, s), 7.99 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.22 (1H, dd, J = 2.7 Hz, 8.4 Hz), 8.27 (2H, d, J = 2.7 Hz)。

【0421】

参考例63

1-メチル-7-[5-(4-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)ピリジン-2-イルオキシ]-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) ppm:

1.40 (3H, t, J = 7.0 Hz), 4.16 (3H, s), 4.35 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.97 - 7.01 (2H, m), 7.11 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.33 (1H, s), 7.53 (1H, dd, J = 1.1 Hz, 7.8 Hz), 7.77 (3H, d, J = 8.4 Hz), 7.99 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.25 - 8.28 (2H, m)。

10

20

30

40

50

【0422】

参考例64

1 - メチル - 4 - [5 - (4 - トリフルオロメチルベンゾイルアミノ) ピリジン - 2 - イルオキシ] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm :

1 . 3 6 (3 H , t , $J = 7 . 0 \text{ Hz}$) , 4 . 0 9 (3 H , s) , 4 . 3 3 (2 H , q , $J = 7 . 0 \text{ Hz}$) , 6 . 8 9 (1 H , dd , $J = 1 . 1 \text{ Hz}$, $7 . 6 \text{ Hz}$) , 7 . 0 0 (2 H , d , $J = 9 . 7 \text{ Hz}$) , 7 . 1 2 (1 H , d , $J = 0 . 8 \text{ Hz}$) , 7 . 2 3 - 7 . 3 7 (2 H , m) , 7 . 7 4 (1 H , d , $J = 8 . 1 \text{ Hz}$,) , 7 . 9 2 (1 H , s) , 7 . 9 7 (2 H , d , $J = 8 . 1 \text{ Hz}$) , 8 . 2 0 - 8 . 2 5 (2 H , m) 。

10

【0423】

参考例65

1 , 4 - ジメチル - 5 - [5 - (4 - トリフルオロメチルベンゾイルアミノ) ピリジン - 2 - イルオキシ] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm :

1 . 4 3 (3 H , t , $J = 7 . 0 \text{ Hz}$) , 2 . 3 8 (3 H , s) , 4 . 0 8 (3 H , s) , 4 . 3 9 (2 H , q , $J = 7 . 0 \text{ Hz}$) , 6 . 9 1 (1 H , dd , $J = 1 . 6 \text{ Hz}$, $7 . 8 \text{ Hz}$) , 7 . 1 1 (1 H , d , $J = 8 . 9 \text{ Hz}$) , 7 . 2 6 (1 H , d , $J = 8 . 9 \text{ Hz}$) , 7 . 3 4 (1 H , s) , 7 . 7 6 (3 H , d , $J = 8 . 4 \text{ Hz}$) , 7 . 9 9 (2 H , d , $J = 8 . 1 \text{ Hz}$) , 8 . 1 7 - 8 . 2 1 (2 H , m) 。

20

【0424】

参考例66

1 - メチル - 6 - [5 - (4 - トリフルオロメトキシベンゾイルアミノ) ピリジン - 2 - イルオキシ] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm :

1 . 4 1 (3 H , t , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$) , 4 . 0 2 (3 H , s) , 4 . 3 7 (2 H , q , $J = 7 . 0 \text{ Hz}$) , 6 . 9 4 (1 H , dd , $J = 8 . 6 \text{ Hz}$, $2 . 0 \text{ Hz}$) , 6 . 9 9 (1 H , d , $J = 8 . 9 \text{ Hz}$) , 7 . 1 5 (1 H , d , $J = 2 . 0 \text{ Hz}$) , 7 . 2 6 - 7 . 3 5 (3 H , m) , 7 . 6 6 (1 H , d , $J = 8 . 9 \text{ Hz}$) , 7 . 8 0 (1 H , s) , 7 . 9 3 (2 H , dd , $J = 6 . 6 \text{ Hz}$, $2 . 0 \text{ Hz}$) , 8 . 2 0 - 8 . 2 6 (2 H , m) 。

30

【0425】

参考例67

6 - [5 - (2 - クロロ - 4 - トリフルオロメチルベンゾイルアミノ) ピリジン - 2 - イルオキシ] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm :

1 . 4 1 (3 H , t , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$) , 4 . 0 3 (3 H , s) , 4 . 3 7 (2 H , q , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$) , 6 . 9 4 (1 H , dd , $J = 8 . 6 \text{ Hz}$, $2 . 0 \text{ Hz}$) , 7 . 0 0 (1 H , d , $J = 9 . 2 \text{ Hz}$) , 7 . 1 6 (1 H , d , $J = 2 . 0 \text{ Hz}$) , 7 . 2 6 - 7 . 3 1 (1 H , m) , 7 . 6 7 (2 H , dd , $J = 8 . 2 \text{ Hz}$, $2 . 3 \text{ Hz}$) , 7 . 7 5 (1 H , s) , 7 . 8 5 (1 H , s) , 7 . 8 9 (1 H , d , $J = 8 . 2 \text{ Hz}$) , 8 . 2 2 - 8 . 2 7 (2 H , m) 。

40

【0426】

参考例68

6 - [5 - (3 , 4 - ジクロロベンゾイルアミノ) ピリジン - 2 - イルオキシ] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸メチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm :

3 . 9 1 (3 H , s) , 4 . 0 3 (3 H , s) , 6 . 9 4 (1 H , dd , $J = 8 . 7 \text{ Hz}$, $2 . 1 \text{ Hz}$) , 6 . 9 9 (1 H , d , $J = 8 . 7 \text{ Hz}$) , 7 . 1 6 (1 H , d , $J = 1 . 9 \text{ Hz}$) , 7 . 2 9 (1 H , d , $J = 0 . 5 \text{ Hz}$) , 7 . 5 8 (1 H , d , $J = 8 . 4$

50

Hz), 7.67 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 1.9 Hz), 7.82 (1H, brs), 7.98 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.20 (1H, dd, J = 8.9 Hz, 2.8 Hz), 8.26 (1H, d, J = 2.6 Hz)。

【0427】

参考例69

1 - メチル - 6 - [5 - (4 - トリフルオロメチルベンゾイルアミノ) ピリミジン - 2 - イルオキシ] - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

1H - NMR (CDCl₃) ppm:

1.42 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.05 (3H, s), 4.38 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.1 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 1.4 Hz, 0.7 Hz), 7.32 (1H, d, J = 0.8 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.78 (1H, s), 7.79 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.01 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.88 (2H, s)。

10

【0428】

参考例70

6 - (5 - アセチルアミノピリジン - 2 - イルオキシ) - 1 - メチル - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

1H - NMR (CDCl₃) ppm:

1.34 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.05 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.32 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.88 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.0 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.28 (1H, d, J = 0.7 Hz), 7.34 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 8.9 Hz, 2.6 Hz), 8.29 (1H, d, J = 2.3 Hz), 10.07 (1H, s)。

20

【0429】

参考例71

6 - [5 - (4 - ニトロベンゾイルアミノ) ピリジン - 2 - イルオキシ] - 2,3 - ジヒドロインドール - 1,2 - ジカルボン酸 1 - t - ブチルエステル 2 - エチルエステル

1H - NMR (CDCl₃) ppm:

1.22 - 1.32 (3H, m), 1.56 (9H, s), 3.10 (1H, dd, J = 16.3 Hz, 4.8 Hz), 3.50 (1H, dd, J = 16.5 Hz, 10.9 Hz), 4.23 (2H, d, J = 7.3 Hz), 4.88 (1H, s), 6.73 (1H, d, J = 6.9 Hz), 6.95 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.10 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.68 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.05 (2H, d, J = 8.9 Hz), 8.18 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.34 (1H, d, J = 8.9 Hz)。

30

【0430】

参考例72

6 - [5 - (2 - メトキシ - 4 - トリフルオロメチルベンゾイルアミノ) ピリジン - 2 - イルオキシ] - 1 - メチル - 1H - インドール - 2 - カルボン酸メチルエステル

1H - NMR (CDCl₃) ppm:

3.91 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.13 (3H, s), 6.95 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 1.9 Hz), 7.16 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.27 (1H, s), 7.29 (1H, d, J = 0.8 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 8.1 Hz, 0.8 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.26 - 8.32 (2H, m), 8.40 (1H, dd, J = 8.2 Hz, 0.7 Hz), 9.65 (1H, brs)。

40

【0431】

参考例73

50

6 - [5 - (2 , 4 - ビストリフルオロメチルベンゾイルアミノ) ピリジン - 2 - イルオキシ] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸メチルエステル

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

3 . 9 1 (3 H , s) , 4 . 0 4 (3 H , s) , 6 . 9 5 (1 H , dd , J = 8 . 7 Hz , 2 . 1 Hz) , 7 . 0 1 (1 H , d , J = 9 . 7 Hz) , 7 . 1 7 (1 H , d , J = 2 . 0 Hz) , 7 . 3 0 (1 H , d , J = 0 . 8 Hz) , 7 . 4 4 (1 H , brs) , 7 . 6 8 (1 H , d , J = 8 . 6 Hz) , 7 . 8 3 (1 H , d , J = 7 . 9 Hz) , 7 . 9 5 (1 H , d , J = 7 . 4 Hz) , 8 . 0 2 (1 H , s) , 8 . 1 6 - 8 . 2 2 (2 H , m) 。

【 0 4 3 2 】

参考例 7 4

4 - { 1 - メチル - 6 - [5 - (2 - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンゾイルアミノ) ピリミジン - 2 - イルオキシ] - 1 H - インドール - 2 - カルボニル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

1 . 4 8 (9 H , s) , 2 . 5 2 (3 H , s) , 3 . 4 8 (4 H , t , J = 4 . 2 Hz) , 3 . 7 2 (4 H , t , J = 4 . 8 Hz) , 3 . 7 7 (3 H , s) , 6 . 5 8 (1 H , d , J = 0 . 8 Hz) , 6 . 9 8 (1 H , dd , J = 8 . 6 Hz , 2 . 0 Hz) , 7 . 1 9 (1 H , d , J = 1 . 0 Hz) , 7 . 5 0 (1 H , d , J = 1 0 . 2 Hz) , 7 . 5 2 (1 H , s) , 7 . 5 8 (1 H , d , J = 7 . 7 Hz) , 7 . 6 4 (1 H , d , J = 8 . 6 Hz) , 8 . 0 8 (1 H , brs) , 8 . 8 7 (2 H , s) 。

【 0 4 3 3 】

参考例 7 5

{ 4 - [5 - (3 , 4 - ジクロロベンゾイルアミノ) ピリジン - 2 - イルオキシ] インドール - 1 - イル } 酢酸エチルエステルの製造

[4 - (5 - アミノピリジン - 2 - イルオキシ) インドール - 1 - イル] 酢酸エチルエステル (0 . 7 1 5 g , 2 . 3 0 mmol) を THF (1 0 ml) に溶かし、トリエチルアミン (0 . 3 2 0 ml , 2 . 3 0 mmol) 、次いで 3 , 4 - ジクロロベンゾイルクロリド (0 . 4 8 1 g , 2 . 3 0 mmol) を加えて、室温で 3 0 分間攪拌した。反応液に飽和食塩水 (5 0 ml) を加えて、酢酸エチル (5 0 ml) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチル - n - ヘキサンの混合溶媒から再結晶して、0 . 9 7 2 g の標題化合物を得た。

性状：白色粉末

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

1 . 2 7 (3 H , t , J = 7 . 1 Hz) , 4 . 2 3 (2 H , q , J = 7 . 1 Hz) , 4 . 8 4 (2 H , s) , 6 . 3 3 - 6 . 3 5 (1 H , m) , 6 . 8 8 - 6 . 9 6 (2 H , m) , 7 . 0 2 (1 H , d , J = 3 . 1 Hz) , 7 . 1 2 (1 H , d , J = 8 . 4 Hz) , 7 . 2 1 (1 H , d , J = 7 . 8 Hz) , 7 . 5 6 (1 H , d , J = 8 . 2 Hz) , 7 . 6 9 (1 H , dd , J = 8 . 4 Hz , 2 . 1 Hz) , 7 . 8 3 (1 H , brs) , 7 . 9 7 (1 H , d , J = 2 . 0 Hz) , 8 . 1 5 (1 H , dd , J = 8 . 7 Hz , 2 . 8 Hz) , 8 . 2 4 (1 H , d , J = 2 . 6 Hz) 。

【 0 4 3 4 】

適当な出発原料を用い、参考例 7 5 と同様にして以下の化合物を製造した。

【 0 4 3 5 】

参考例 7 6

{ 4 - [5 - (4 - トリフルオロメチルベンゾイルアミノ) ピリジン - 2 - イルオキシ] インドール - 1 - イル } 酢酸エチルエステル

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

1 . 2 7 (3 H , t , J = 7 . 1 Hz) , 4 . 2 3 (2 H , q , J = 7 . 1 Hz) , 4 . 8 4 (2 H , s) , 6 . 3 5 (1 H , dd , J = 3 . 3 Hz , 0 . 7 Hz) , 6 . 9 1 (

10

20

30

40

50

1 H, dd, J = 7.6 Hz, 0.7 Hz), 6.96 (1 H, d, J = 8.9 Hz), 7.04 (1 H, d, J = 3.1 Hz), 7.13 (1 H, d, J = 8.2 Hz), 7.22 (1 H, d, J = 7.8 Hz), 7.75 - 7.81 (3 H, m), 7.99 (2 H, d, J = 8.1 Hz), 8.20 (1 H, dd, J = 8.8 Hz, 2.7 Hz), 8.26 (1 H, d, J = 2.3 Hz)。

【0436】

参考例 77

4 - { 5 - [5 - (4 - トリフルオロメチルベンゾイルアミノ) ピリジン - 2 - イルオキシ] - 1 H - インドール - 2 - カルボニル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

10

1 H - NMR (DMSO - d6) ppm :

1.43 (9 H, s), 3.44 (4 H, brs), 3.75 (4 H, brs), 6.82 (1 H, d, J = 1.5 Hz), 6.98 (1 H, d, J = 8.7 Hz), 7.00 (1 H, d, J = 8.9 Hz), 7.34 (1 H, d, J = 2.2 Hz), 7.45 (1 H, d, J = 8.9 Hz), 7.93 (2 H, d, J = 8.1 Hz), 8.16 (2 H, d, J = 8.1 Hz), 8.18 (1 H, dd, J = 8.7 Hz, 2.5 Hz), 8.47 (1 H, d, J = 2.5 Hz), 10.58 (1 H, s), 11.66 (1 H, s)。

【0437】

参考例 78

4 - { 5 - [5 - (3, 4 - ジクロロベンゾイルアミノ) ピリジン - 2 - イルオキシ] - 1 H - インドール - 2 - カルボニル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

20

1 H - NMR (CDCl3) ppm :

1.42 (9 H, s), 3.36 - 3.55 (4 H, m), 3.75 - 3.89 (4 H, m), 6.82 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 6.98 (1 H, d, J = 8.9 Hz), 6.99 (1 H, d, J = 8.6 Hz), 7.34 (1 H, d, J = 2.5 Hz), 7.45 (1 H, d, J = 8.6 Hz), 7.84 (1 H, d, J = 8.3 Hz), 7.94 (1 H, dd, J = 8.3 Hz, 2.1 Hz), 8.15 (1 H, dd, J = 8.9 Hz, 2.8 Hz), 8.22 (1 H, d, J = 2.1 Hz), 8.45 (1 H, d, J = 2.8 Hz), 10.52 (1 H, s), 11.68 (1 H, s)。

【0438】

参考例 79

4 - { 1 - メチル - 6 - [5 - (2 - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンゾイルアミノ) ピリジン - 2 - イルオキシ] - 1 H - インドール - 2 - カルボニル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

30

1 H - NMR (CDCl3) ppm :

1.49 (9 H, s), 2.56 (3 H, s), 3.50 (4 H, t, J = 4.9 Hz), 3.75 (4 H, t, J = 5.2 Hz), 3.79 (3 H, s), 6.59 (1 H, s), 6.94 (1 H, dd, J = 8.6 Hz, 1.9 Hz), 6.98 (1 H, d, J = 9.7 Hz), 7.14 (1 H, d, J = 1.6 Hz), 7.52 - 7.63 (5 H, m), 8.23 - 8.25 (2 H, m)。

40

【0439】

参考例 80

4 - { 6 - [5 - (2 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチルベンゾイルアミノ) ピリジン - 2 - イルオキシ] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

1 H - NMR (CDCl3) ppm :

1.48 (9 H, d, J = 2.0 Hz), 3.50 (4 H, s), 3.76 (4 H, s), 3.80 (3 H, d, J = 2.0 Hz), 6.60 (1 H, s), 6.96 (2 H, t, J = 8.4 Hz), 7.15 (1 H, s), 7.49 (1 H, d, J = 11.9 Hz), 7.60 - 7.64 (2 H, m), 8.18 (1 H, d, J = 9.2 Hz), 8.28

50

- 8.36 (3H, m)。

【0440】

参考例 8 1

1 - メトキシメチル - 6 - [5 - (4 - ニトロベンゾイルアミノ) ピリジン - 2 - イルオキシ] - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

1H - NMR (CDCl₃) ppm :

1.42 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.29 (3H, s), 4.38 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.92 (2H, s), 7.00 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 1.9 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.33 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.36 (1H, d, J = 0.7 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.91 (1H, s), 8.03 - 8.07 (2H, m), 8.21 (1H, dd, J = 8.9 Hz, 2.6 Hz), 8.28 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.35 (2H, dt, J = 9.1 Hz, 2.1 Hz)。

10

【0441】

参考例 8 2

1 - メチル - 6 - { 5 - [メチル (4 - メチルベンゾイル) アミノ] ピリジン - 2 - イルオキシ } - 1H - インドール - 2 - カルボン酸

1H - NMR (DMSO - d₆) ppm :

2.26 (3H, s), 3.32 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.82 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.0 Hz), 6.97 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.18 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.23 (1H, d, J = 0.7 Hz), 7.32 (1H, s), 7.66 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 8.7 Hz, 2.8 Hz), 7.90 (1H, d, J = 2.6 Hz), 12.89 (1H, s)。

20

【0442】

参考例 8 3

4 - (1 - メチル - 6 - { 5 - [メチル (4 - トリフルオロメチルベンゾイル) アミノ] ピリミジン - 2 - イルオキシ } - 1H - インドール - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

1H - NMR (CDCl₃) ppm :

1.49 (9H, s), 3.50 (3H, s), 3.51 (4H, s), 3.75 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.79 (3H, s), 6.60 (1H, s), 6.92 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.0 Hz), 7.15 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.44 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.57 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.31 (2H, brs)。

30

【0443】

参考例 8 4

4 - (1 - メチル - 6 - { 5 - [メチル (トルエン - 4 - スルホニル) アミノ] ピリジン - 2 - イルオキシ } - 1H - インドール - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

1H - NMR (CDCl₃) ppm :

1.49 (9H, s), 2.42 (3H, s), 3.16 (3H, s), 3.49 - 3.52 (4H, m), 3.74 - 3.78 (4H, m), 3.81 (3H, s), 6.60 (1H, s), 6.87 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.93 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.0 Hz), 7.15 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 8.7 Hz, 2.8 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.77 (1H, d, J = 2.6 Hz)。

40

【0444】

参考例 8 5

50

6 - { 5 - [(4 - ジフルオロメトキシベンゾイル) メチルアミノ] ピリジン - 2 - イルオキシ } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

3 . 4 8 (3 H , s) , 4 . 0 1 (3 H , s) , 6 . 5 0 (1 H , t , J = 7 3 . 2 H z) , 6 . 9 0 (2 H , d d , J = 8 . 6 H z , 2 . 0 H z) , 6 . 9 8 (2 H , d , J = 8 . 9 H z) , 7 . 1 3 (1 H , d , J = 2 . 0 H z) , 7 . 3 3 - 7 . 3 7 (3 H , m) , 7 . 4 5 (1 H , d d , J = 8 . 6 H z , 2 . 6 H z) , 7 . 6 8 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 8 9 (1 H , d , J = 2 . 6 H z) 。

【 0 4 4 5 】

参考例 8 6

1 , 3 - ジメチル - 6 - { 5 - [メチル (4 - トリフルオロメチルベンゾイル) アミノ] ピリジン - 2 - イルオキシ } - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸

¹H - NMR (DMSO - d₆) ppm :

2 . 5 0 (3 H , s) , 3 . 3 7 (3 H , s) , 3 . 8 7 (3 H , s) , 6 . 7 7 (1 H , d d , J = 8 . 7 H z , 1 . 3 H z) , 6 . 9 8 (1 H , d , J = 8 . 7 H z) , 7 . 2 4 (1 H , d , J = 1 . 3 H z) , 7 . 5 1 (2 H , d , J = 6 . 9 H z) , 7 . 6 5 (1 H , d , J = 8 . 9 H z) , 7 . 6 8 (2 H , d , J = 8 . 1 H z) , 7 . 8 3 (1 H , d d , J = 8 . 6 H z , 2 . 5 H z) , 7 . 9 6 (1 H , b r s) , 1 3 . 0 1 (1 H , b r s) 。

【 0 4 4 6 】

参考例 8 7

4 - { 5 - [5 - (3 , 4 - ジクロロベンゼンスルホニルアミノ) ピリジン - 2 - イルオキシ] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルの製造

4 - [5 - (5 - アミノピリジン - 2 - イルオキシ) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル (4 . 6 9 g , 1 0 . 4 m m o l) の THF (2 5 0 m l) 溶液に、氷冷下、3 , 4 - ジクロロベンゼンスルホニルクロリド (3 . 7 g , 1 5 . 1 m m o l) 及びピリジン (1 . 5 1 m l , 1 8 . 7 m m o l) を加え、室温にて、1 7 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を飽和炭酸ナトリウム水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 4 0 : 1) にて精製し、5 . 2 6 g の標題化合物を得た。

性状 : 淡黄色粉末

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

1 . 4 8 (9 H , s) , 3 . 5 0 (4 H , b r s) , 3 . 7 4 (4 H , b r s) , 3 . 8 2 (3 H , s) , 6 . 5 3 (1 H , s) , 6 . 8 1 (1 H , d , J = 8 . 7 H z) , 7 . 0 4 (1 H , d d , J = 9 . 1 H z , 2 . 3 H z) , 7 . 2 1 (1 H , b r s) , 7 . 3 1 (1 H , d , J = 2 . 3 H z) , 7 . 3 5 (1 H , d , J = 9 . 1 H z) , 7 . 4 9 (2 H , d , J = 1 . 0 H z) , 7 . 5 1 (1 H , d d , J = 8 . 7 H z , 2 . 8 H z) , 7 . 7 0 (1 H , d , J = 2 . 8 H z) , 7 . 8 1 (1 H , t , J = 1 . 2 H z) 。

【 0 4 4 7 】

適当な出発原料を用い、参考例 8 7 と同様にして以下の化合物を製造した。

【 0 4 4 8 】

参考例 8 8

4 - { 1 - メチル - 5 - [5 - (4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホニルアミノ) ピリジン - 2 - イルオキシ] - 1 H - インドール - 2 - カルボニル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

1 . 4 8 (9 H , s) , 3 . 5 0 (4 H , b r s) , 3 . 7 4 (4 H , b r s) , 3 . 8 2 (3 H , s) , 6 . 5 3 (1 H , s) , 6 . 8 0 (1 H , d , J = 8 . 8 H z) , 7 .

0.3 (1H, dd, J = 8.9 Hz, 2.1 Hz), 7.27 - 7.33 (1H, m),
7.31 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.
51 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.7 Hz), 7.68 (1H, d, J = 2.7 Hz
z), 7.69 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.82 (2H, d, J = 8.1 Hz)

。

【0449】

参考例 89

4 - { 6 - [5 - (3 , 4 - ジクロロベンゼンスルホニルアミノ) ピリジン - 2 - イルオキシ] - 1 - メチル - 1H - インドール - 2 - カルボニル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

1H - NMR (CDCl₃) ppm :

1.49 (9H, s), 3.50 (4H, brs), 3.74 - 3.77 (7H, m),
6.59 (1H, d, J = 0.7 Hz), 6.86 - 6.91 (2H, m), 6.99 (1H, s),
7.10 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.52 - 7.62 (4H, m),
7.75 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.83 (1H, t, J = 1.2 Hz)。

【0450】

参考例 90

4 - { 1 - メチル - 6 - [5 - (4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホニルアミノ) ピリジン - 2 - イルオキシ] - 1H - インドール - 2 - カルボニル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

1H - NMR (CDCl₃) ppm :

1.49 (9H, s), 3.48 - 3.52 (4H, m), 3.73 - 3.77 (7H, m),
6.58 (1H, s), 6.85 - 6.90 (2H, m), 7.10 (1H, d, J = 2.0 Hz),
7.55 - 7.61 (2H, m), 7.70 - 7.74 (3H, m),
7.85 (2H, d, J = 8.2 Hz)。

【0451】

参考例 91

4 - { 1 - メチル - 5 - [5 - (トルエン - 4 - スルホニルアミノ) ピリジン - 2 - イルオキシ] - 1H - インドール - 2 - カルボニル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

1H - NMR (CDCl₃) ppm :

1.48 (9H, s), 2.39 (3H, s), 3.50 (4H, brs), 3.75 (4H, brs),
3.83 (3H, s), 6.55 (1H, s), 6.80 - 6.84 (2H, m), 7.04 (1H, dd, J = 8.9 Hz, 2.3 Hz),
7.22 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.33 - 7.36 (2H, m), 7.53 - 7.60 (3H, m),
7.68 (1H, d, J = 2.6 Hz)。

【0452】

参考例 92

6 - (5 - メタンズルホニルアミノピリジン - 2 - イルオキシ) インドール - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - t - ブチルエステル 2 - エチルエステル

1H - NMR (CDCl₃) ppm :

1.40 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.61 (9H, s), 3.01 (3H, s),
4.38 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.33 (1H, brs), 6.98 (1H, d, J = 8.6 Hz),
7.07 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.0 Hz), 7.11 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 8.6 Hz),
7.75 (1H, dd, J = 8.7 Hz, 2.8 Hz), 7.90 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.04 (1H, d, J = 3.0 Hz)。

【0453】

参考例 93

6 - [5 - (3 , 4 - ジクロロベンゼンスルホニルアミノ) - 4 - メチルピリジン - 2 -

10

20

30

40

50

イルオキシ] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

1.41 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.26 (3H, s), 4.02 (3H, s), 4.37 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.33 (1H, s), 6.78 (1H, s), 6.88 (1H, dd, J = 8.9 Hz, 2.0 Hz), 7.12 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.29 (1H, s), 7.56 (2H, d, J = 0.7 Hz), 7.66 (2H, t, J = 4.3 Hz), 7.86 (1H, d, J = 0.7 Hz)。

【0454】

参考例 94

6 - (5 - アセチルアミノピリジン - 2 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステルの製造 10

6 - (5 - アミノピリジン - 2 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル (2.6 g, 8.6 mmol) のピリジン (13 ml) 溶液に、氷冷下、無水酢酸 (2.2 g, 21 mmol) を加え、2 時間攪拌した。反応液に水 (30 ml) を加え、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を 2 規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を 2 - プロピルアルコールにて結晶化し、結晶を濾取、減圧乾燥し 0.85 g の標題化合物を得た。さらに、母液の残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 3) にて精製し、1.26 g の標題化合物を得、合計 2.11 g の標題化合物を得た。 20

性状: 淡黄色結晶

¹H - NMR (DMSO - d₆) ppm:

1.34 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.05 (3H, s), 4.34 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 8.7 Hz, 2.1 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.08 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.16 (1H, d, J = 1.3 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.7 Hz, 2.8 Hz), 8.30 (1H, d, J = 2.3 Hz), 10.08 (1H, s), 11.81 (1H, s)。

【0455】

参考例 95 30

5 - [5 - (3, 4 - ジクロロベンゾイルアミノ)ピリジン - 2 - イルオキシ] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸の製造

5 - [5 - (3, 4 - ジクロロベンゾイルアミノ)ピリジン - 2 - イルオキシ] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸メチルエステル (1.00 g, 2.19 mmol) を THF (30 ml) に溶かし、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (3.50 ml, 3.50 mmol) 及び水 (15 ml) を加えて、3 時間加熱還流した。反応液を氷冷後、1 N 塩酸 (3.50 ml, 3.50 mmol) 及び飽和食塩水 (50 ml) を加えて、酢酸エチル (30 ml) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を n - ヘキサンで結晶化して、0.875 g の標題化合物を得た。

性状: 淡黄色粉末 40

¹H - NMR (DMSO - d₆) ppm:

6.99 - 7.08 (3H, m), 7.38 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.7 Hz), 8.22 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.45 (1H, d, J = 2.5 Hz), 10.52 (1H, s), 11.83 (1H, s), 13.00 (1H, brs)。

【0456】

適当な出発原料を用い、参考例 95 と同様にして以下の化合物を製造した。

【0457】 50

参考例 9 6

[4 - (5 - ニトロピリジン - 2 - イルオキシ) インドール - 1 - イル] 酢酸

1 H - NMR (C D C l 3 + D M S O - d 6) p p m :

4 . 8 5 (2 H , s) , 6 . 2 9 (1 H , d , J = 3 . 3 H z) , 6 . 9 2 - 6 . 9 5 (1 H , m) , 7 . 0 1 (1 H , d , J = 9 . 1 H z) , 7 . 1 0 (1 H , d , J = 3 . 3 H z) , 7 . 2 5 - 7 . 2 7 (2 H , m) , 8 . 4 5 (1 H , d d , J = 9 . 1 H z , 2 . 8 H z) , 9 . 0 6 (1 H , d , J = 2 . 8 H z) 。

【 0 4 5 8 】

参考例 9 7

{ 4 - [5 - (3 , 4 - ジクロロベンゾイルアミノ) ピリジン - 2 - イルオキシ] インドール - 1 - イル } 酢酸 10

1 H - NMR (D M S O - d 6) p p m :

5 . 0 3 (2 H , s) , 6 . 1 1 (1 H , d , J = 2 . 6 H z) , 6 . 7 8 (1 H , d , J = 6 . 9 H z) , 7 . 0 6 (1 H , d , J = 8 . 9 H z) , 7 . 1 1 - 7 . 1 7 (1 H , m) , 7 . 2 5 - 7 . 2 9 (2 H , m) , 7 . 8 3 (1 H , d , J = 8 . 4 H z) , 7 . 9 5 (1 H , d d , J = 8 . 4 H z , 2 . 0 H z) , 8 . 1 9 (1 H , d d , J = 8 . 9 H z , 2 . 8 H z) , 8 . 2 2 (1 H , d , J = 2 . 0 H z) , 8 . 4 5 (1 H , d , J = 2 . 5 H z) , 1 0 . 5 5 (1 H , s) 。

【 0 4 5 9 】

参考例 9 8

{ 4 - [5 - (4 - トリフルオロメチルベンゾイルアミノ) ピリジン - 2 - イルオキシ] インドール - 1 - イル } 酢酸 20

1 H - NMR (D M S O - d 6) p p m :

5 . 0 3 (2 H , s) , 6 . 1 1 (1 H , d , J = 3 . 3 H z) , 6 . 7 8 (1 H , d , J = 7 . 4 H z) , 7 . 0 6 (1 H , d , J = 8 . 9 H z) , 7 . 1 1 - 7 . 1 7 (1 H , m) , 7 . 2 5 - 7 . 2 9 (2 H , m) , 7 . 9 3 (2 H , d , J = 8 . 4 H z) , 8 . 1 6 (2 H , d , J = 8 . 1 H z) , 8 . 2 1 (1 H , d d , J = 8 . 9 H z , 2 . 6 H z) , 8 . 4 7 (1 H , d , J = 2 . 6 H z) , 1 0 . 6 3 (1 H , s) 。

【 0 4 6 0 】

参考例 9 9

[5 - (5 - ニトロピリジン - 2 - イルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロインドール - 1 - イル] 酢酸 30

1 H - NMR (C D C l 3) p p m :

3 . 1 0 (2 H , t , J = 8 . 3 H z) , 3 . 6 2 (2 H , t , J = 8 . 3 H z) , 3 . 9 2 (2 H , s) , 6 . 4 7 (1 H , d , J = 8 . 4 H z) , 6 . 8 7 (1 H , d d , J = 8 . 4 H z , 2 . 3 H z) , 6 . 9 3 (1 H , t , J = 2 . 1 H z) , 6 . 9 8 (1 H , d , J = 9 . 1 H z) , 8 . 4 5 (1 H , d d , J = 9 . 1 H z , 2 . 8 H z) , 9 . 0 6 (1 H , d , J = 2 . 8 H z) 。

【 0 4 6 1 】

参考例 1 0 0

[4 - (5 - ニトロピリジン - 2 - イルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロインドール - 1 - イル] 酢酸 40

1 H - NMR (D M S O - d 6) p p m :

2 . 7 1 (2 H , t , J = 8 . 5 H z) , 3 . 4 9 (2 H , t , J = 8 . 5 H z) , 3 . 9 6 (2 H , s) , 6 . 3 5 - 6 . 4 0 (2 H , m) , 7 . 0 2 - 7 . 0 8 (1 H , m) , 7 . 2 0 (1 H , d , J = 9 . 1 H z) , 8 . 6 1 (1 H , d d , J = 9 . 1 H z , 3 . 0 H z) , 9 . 0 5 (1 H , d , J = 3 . 0 H z) , 1 2 . 6 3 (1 H , b r s) 。

【 0 4 6 2 】

参考例 1 0 1

1 - メチル - 5 - (5 - メチルアミノピリジン - 2 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 50

2 - カルボン酸

1 H - NMR (C D C l 3) p p m :

2 . 6 7 (3 H , s) , 3 . 4 3 (2 H , b r s) , 4 . 0 2 (3 H , s) , 6 . 7 8 (1 H , d , J = 8 . 7 H z) , 7 . 0 3 (1 H , d d , J = 8 . 9 H z , 2 . 3 H z) , 7 . 0 6 (1 H , d d , J = 8 . 7 H z , 2 . 8 H z) , 7 . 1 5 (1 H , s) , 7 . 2 2 (1 H , d , J = 2 . 3 H z) , 7 . 4 8 (1 H , d , J = 2 . 8 H z) , 7 . 5 5 (1 H , d , J = 8 . 9 H z) 。

【 0 4 6 3 】

参考例 1 0 2

[5 - (5 - プロモピリジン - 2 - イルオキシ) インドール - 1 - イル] 酢酸

10

1 H - NMR (D M S O - d 6) p p m :

5 . 0 3 (2 H , s) , 6 . 4 3 (1 H , d , J = 3 . 1 H z) , 6 . 9 1 (1 H , d d , J = 8 . 8 H z , 2 . 3 H z) , 6 . 9 5 (1 H , d , J = 8 . 8 H z) , 7 . 3 0 (1 H , d , J = 2 . 3 H z) , 7 . 3 4 - 7 . 4 7 (2 H , m) , 7 . 9 9 (1 H , d d , J = 8 . 8 H z , 2 . 6 H z) , 8 . 2 3 (1 H , d , J = 2 . 6 H z) , 1 2 . 6 0 - 1 3 . 3 0 (1 H , m) 。

【 0 4 6 4 】

参考例 1 0 3

6 - { 1 - [2 - (4 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 4 - イルオキシ } ニコチン酸

20

1 H - NMR (D M S O - d 6) p p m :

2 . 3 4 - 2 . 4 1 (4 H , m) , 2 . 6 6 (2 H , t , J = 8 . 2 H z) , 3 . 4 0 - 3 . 4 6 (8 H , m) , 4 . 0 5 (2 H , s) , 5 . 9 9 (2 H , s) , 6 . 3 1 - 6 . 3 4 (2 H , m) , 6 . 7 5 - 6 . 7 8 (1 H , m) , 6 . 8 4 - 6 . 8 8 (2 H , m) , 6 . 9 7 - 7 . 0 6 (2 H , m) , 8 . 2 6 (1 H , d d , J = 8 . 6 H z , 2 . 3 H z) , 8 . 6 8 (1 H , d , J = 2 . 0 H z) 。

【 0 4 6 5 】

参考例 1 0 4

1 - メチル - 5 - [5 - (4 - トリフルオロメチルベンゾイルアミノ) ピリジン - 2 - イルオキシ] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸

30

1 H - NMR (D M S O - d 6) p p m :

4 . 0 5 (3 H , s) , 7 . 0 2 (1 H , d , J = 8 . 1 H z) , 7 . 1 3 (1 H , d d , J = 2 . 2 H z , 8 . 9 H z) , 7 . 2 0 (1 H , s) , 7 . 4 0 (1 H , d , J = 2 . 4 H z) , 7 . 6 1 (1 H , d , J = 9 . 2 H z) , 7 . 9 3 (2 H , d , J = 8 . 1 H z) , 8 . 1 6 (2 H , d , J = 8 . 9 H z) , 8 . 2 1 (1 H , d , J = 2 . 7 H z) , 8 . 4 7 (1 H , d , J = 2 . 7 H z) , 1 0 . 5 9 (1 H , s) , 1 2 . 9 6 (1 H , s) 。

【 0 4 6 6 】

参考例 1 0 5

1 - メチル - 6 - [5 - (4 - トリフルオロメチルベンゾイルアミノ) ピリジン - 2 - イルオキシ] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸

40

1 H - NMR (D M S O - d 6) p p m :

3 . 9 8 (3 H , s) , 6 . 9 0 (1 H , d d , J = 2 . 2 H z , 8 . 6 H z) , 7 . 0 8 (1 H , d , J = 8 . 9 H z) , 7 . 2 4 (1 H , s) , 7 . 3 6 (1 H , d , J = 1 . 9 H z) , 7 . 6 9 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 9 3 (2 H , d , J = 8 . 4 H z) , 8 . 1 7 (2 H , d , J = 8 . 4 H z) , 8 . 2 3 (1 H , d d , J = 2 . 7 H z , 8 . 9 H z) , 8 . 5 1 (1 H , d , J = 2 . 7 H z) , 1 0 . 6 5 (1 H , s) 。

【 0 4 6 7 】

参考例 1 0 6

50

1 - メチル - 7 - [5 - (4 - トリフルオロメチルベンゾイルアミノ) ピリジン - 2 - イ
ルオキシ] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸

1 H - NMR (DMSO - d6) ppm :

4 . 0 4 (3 H , s) , 6 . 8 0 (1 H , d , J = 7 . 6 H z) , 6 . 8 3 (1 H , s)
, 6 . 9 8 (1 H , t , J = 8 . 1 H z) , 7 . 0 7 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7
. 4 0 (1 H , d , J = 7 . 6 H z) , 7 . 9 2 (2 H , d , J = 8 . 1 H z) , 8 . 1
6 (1 H , d , J = 8 . 1 H z) , 8 . 2 4 (1 H , d d , J = 2 . 7 H z , 8 . 9 H z
) , 8 . 4 6 (1 H , d , J = 2 . 4 H z) , 1 0 . 6 6 (1 H , s) .

【 0 4 6 8 】

参考例 1 0 7

10

1 - メチル - 4 - [5 - (4 - トリフルオロメチルベンゾイルアミノ) ピリジン - 2 - イ
ルオキシ] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸

1 H - NMR (DMSO - d6) ppm :

4 . 0 5 (3 H , s) , 6 . 7 9 (1 H , s) , 6 . 8 7 (1 H , d , J = 7 . 6 H z)
, 7 . 1 3 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 3 5 (1 H , t , J = 7 . 6 H z) , 7
. 4 5 (1 H , d , J = 8 . 4 H z) , 8 . 1 6 (2 H , d , J = 8 . 4 H z) , 8 . 2
4 (1 H , d d , J = 2 . 7 H z , 8 . 9 H z) , 8 . 4 7 (1 H , d , J = 2 . 4 H z
) , 1 0 . 6 3 (1 H , s) .

【 0 4 6 9 】

参考例 1 0 8

20

1 , 4 - ジメチル - 5 - [5 - (4 - トリフルオロメチルベンゾイルアミノ) ピリジン -
2 - イルオキシ] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸

1 H - NMR (DMSO - d6) ppm :

2 . 2 7 (3 H , s) , 4 . 0 4 (3 H , s) , 6 . 9 8 (1 H , d , J = 8 . 9 H z)
, 7 . 0 7 (1 H , d , J = 8 . 9 H z) , 7 . 2 9 (1 H , s) , 7 . 4 5 (1 H , d
, J = 8 . 9 H z) , 7 . 9 3 (2 H , d , J = 8 . 1 H z) , 8 . 1 4 - 8 . 2 0 (3
H , m) , 8 . 4 1 (1 H , d , J = 2 . 7 H z) , 1 0 . 5 9 (1 H , s) , 1 2 . 9
6 (1 H , b r s) .

【 0 4 7 0 】

参考例 1 0 9

30

1 - メチル - 6 - [5 - (4 - トリフルオロメトキシベンゾイルアミノ) ピリジン - 2 -
イルオキシ] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸

1 H - NMR (DMSO - d6) ppm :

3 . 9 8 (3 H , s) , 6 . 9 0 (1 H , d d , J = 8 . 6 H z , 2 . 0 H z) , 7 . 0
7 (1 H , d , J = 8 . 9 H z) , 7 . 2 5 (1 H , s) , 7 . 3 6 (1 H , s) , 7 .
5 4 (2 H , d , J = 8 . 2 H z) , 7 . 6 9 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) , 8 . 1 0
(2 H , d , J = 8 . 9 H z) , 8 . 2 1 (1 H , d d , J = 8 . 9 H z , 2 . 6 H z)
, 8 . 4 9 (1 H , d , J = 2 . 6 H z) , 1 0 . 5 1 (1 H , s) .

【 0 4 7 1 】

参考例 1 1 0

40

6 - [5 - (2 - クロロ - 4 - トリフルオロメチルベンゾイルアミノ) ピリジン - 2 - イ
ルオキシ] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸

1 H - NMR (DMSO - d6) ppm :

3 . 9 8 (3 H , s) , 6 . 9 0 (1 H , d d , J = 8 . 6 H z , 1 . 3 H z) , 7 . 0
8 (1 H , d , J = 8 . 9 H z) , 7 . 2 4 (1 H , s) , 7 . 3 6 (1 H , s) , 7 .
6 9 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 8 7 (2 H , s) , 8 . 0 5 (1 H , s) , 8
. 1 8 (1 H , d d , J = 8 . 9 H z , 2 . 6 H z) , 8 . 4 3 (1 H , d , J = 2 . 6
H z) , 1 0 . 8 0 (1 H , s) , 1 2 . 8 6 (1 H , s) .

【 0 4 7 2 】

参考例 1 1 1

50

6 - [5 - (3 , 4 - ジクロロベンゾイルアミノ) ピリジン - 2 - イルオキシ] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸

1 H - NMR (DMSO - d 6) ppm :

3 . 9 8 (3 H , s) , 6 . 9 0 (1 H , d d , J = 8 . 7 H z , 2 . 1 H z) , 7 . 0 7 (1 H , d , J = 8 . 9 H z) , 7 . 2 5 (1 H , d , J = 0 . 7 H z) , 7 . 3 6 (1 H , d , J = 2 . 1 H z) , 7 . 6 9 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 8 4 (1 H , d , J = 8 . 4 H z) , 7 . 9 5 (1 H , d d , J = 8 . 4 H z , 2 . 1 H z) , 8 . 2 0 (1 H , d d , J = 8 . 9 H z , 2 . 6 H z) , 8 . 2 3 (1 H , d , J = 2 . 1 H z) , 8 . 4 8 (1 H , d , J = 2 . 6 H z) , 1 0 . 5 5 (1 H , s) , 1 2 . 8 5 (1 H , b r s) 。

【 0 4 7 3 】

参考例 1 1 2

1 - メチル - 6 - [5 - (4 - トリフルオロメチルベンゾイルアミノ) ピリミジン - 2 - イルオキシ] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸

1 H - NMR (DMSO - d 6) ppm :

3 . 9 9 (3 H , s) , 6 . 9 7 (1 H , d d , J = 8 . 6 H z , 2 . 0 H z) , 7 . 2 4 (1 H , s) , 7 . 4 7 (1 H , d , J = 2 . 0 H z) , 7 . 7 0 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 9 6 (2 H , d , J = 8 . 2 H z) , 8 . 1 9 (2 H , d , J = 8 . 1 H z) , 8 . 9 6 (2 H , s) , 1 0 . 8 0 (1 H , s) , 1 3 . 0 4 (1 H , b r s) 。

【 0 4 7 4 】

参考例 1 1 3

1 - メチル - 6 - (5 - メチルアミノピリジン - 2 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸

1 H - NMR (DMSO - d 6) ppm :

2 . 6 8 (3 H , s) , 3 . 9 3 (3 H , s) , 5 . 6 7 (1 H , s) , 6 . 7 8 (1 H , d d , J = 8 . 7 H z , 1 . 5 H z) , 6 . 8 4 (1 H , d , J = 8 . 9 H z) , 7 . 0 7 (1 H , d d , J = 8 . 9 H z , 3 . 0 H z) , 7 . 1 3 (1 H , s) , 7 . 1 9 (1 H , s) , 7 . 5 1 (1 H , d , J = 3 . 0 H z) , 7 . 6 1 (1 H , d , J = 8 . 9 H z) , 1 2 . 7 8 (1 H , s) 。

【 0 4 7 5 】

参考例 1 1 4

6 - (5 - アミノピリジン - 2 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸

1 H - NMR (CDCl 3) ppm :

5 . 2 0 (1 H , s) , 6 . 7 7 (2 H , d , J = 8 . 6 H z) , 6 . 8 9 (1 H , d , J = 1 . 0 H z) , 7 . 0 7 (1 H , s) , 7 . 0 9 (1 H , d d , J = 8 . 6 H z , 1 . 4 H z) , 7 . 5 5 - 7 . 5 6 (2 H , m) , 1 1 . 5 6 (1 H , s) 。

【 0 4 7 6 】

参考例 1 1 5

6 - (5 - メチルアミノピリジン - 2 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸

1 H - NMR (DMSO - d 6) ppm :

2 . 6 9 (3 H , s) , 5 . 7 0 (1 H , s) , 6 . 7 7 (1 H , d d , J = 8 . 6 H z , 2 . 3 H z) , 6 . 8 4 (1 H , d , J = 8 . 9 H z) , 6 . 9 0 (1 H , d , J = 2 . 3 H z) , 7 . 0 6 (1 H , d , J = 2 . 6 H z) , 7 . 0 8 (1 H , d d , J = 8 . 9 H z , 3 . 0 H z) , 7 . 5 3 (1 H , d , J = 3 . 0 H z) , 7 . 5 9 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) , 1 1 . 5 6 (1 H , s) 。

【 0 4 7 7 】

参考例 1 1 6

1 - メチル - 6 - (5 - メチルアミノピリミジン - 2 - イルオキシ) - 1 H - インドール

10

20

30

40

50

- 2 - カルボン酸

1 H - NMR (DMSO - d6) ppm :

2.70 (3H, s), 3.96 (3H, s), 5.81 (1H, s), 6.85 (1H, dd, J = 8.7 Hz, 2.1 Hz), 7.22 (1H, s), 7.30 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.97 (2H, s), 12.86 (1H, brs)。

【0478】

参考例 117

1 - メトキシメチル - 6 - (5 - メチルアミノピリジン - 2 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸

10

1 H - NMR (DMSO - d6) ppm :

2.69 (3H, s), 3.14 (3H, s), 5.87 (2H, s), 6.83 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 2.2 Hz), 6.86 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 8.7 Hz, 3.1 Hz), 7.23 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.29 (1H, s), 7.51 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.6 Hz)。

【0479】

参考例 118

6 - [5 - (メタンスルホニルメチルアミノ)ピリジン - 2 - イルオキシ] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸

20

1 H - NMR (DMSO - d6) ppm :

3.00 (3H, s), 3.25 (3H, s), 6.87 (1H, dd, J = 8.7 Hz, 2.1 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.12 - 7.13 (2H, m), 7.67 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.7 Hz, 2.8 Hz), 8.17 (1H, d, J = 3.0 Hz), 11.77 (1H, s), 12.94 (1H, s)。

【0480】

参考例 119

6 - [5 - (2 - メトキシ - 4 - トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)ピリジン - 2 - イルオキシ] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸

30

1 H - NMR (DMSO - d6) ppm :

3.96 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.89 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.0 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.25 (1H, s), 7.35 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.43 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.46 (1H, s), 7.69 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.77 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.19 (1H, dd, J = 8.9 Hz, 2.8 Hz), 8.45 (1H, d, J = 2.6 Hz), 10.42 (1H, s), 12.85 (1H, brs)。

【0481】

参考例 120

6 - [5 - (2, 4 - ビストリフルオロメチルベンゾイルアミノ)ピリジン - 2 - イルオキシ] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸

40

1 H - NMR (DMSO - d6) ppm :

3.99 (3H, s), 6.89 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.0 Hz), 7.08 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.21 (1H, s), 7.36 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.02 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.15 (1H, dd, J = 8.9 Hz, 2.6 Hz), 8.23 - 8.26 (2H, m), 8.39 (1H, d, J = 2.6 Hz), 10.87 (1H, s), 12.87 (1H, brs)。

【0482】

参考例 121

50

1 - メチル - 6 - (5 - メチルアミノピリジン - 2 - イルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸

1 H - NMR (DMSO - d6) ppm :

2 . 66 - 2 . 67 (6 H , m) , 2 . 84 (1 H , dd , J = 15 . 7 Hz , 9 . 4 Hz) , 2 . 99 (1 H , dd , J = 15 . 8 Hz , 9 . 6 Hz) , 3 . 66 (1 H , t , J = 9 . 6 Hz) , 5 . 61 (1 H , q , J = 4 . 9 Hz) , 5 . 90 (1 H , d , J = 2 . 0 Hz) , 5 . 97 (1 H , dd , J = 7 . 6 Hz , 2 . 0 Hz) , 6 . 71 (1 H , d , J = 8 . 6 Hz) , 6 . 79 (1 H , d , J = 7 . 9 Hz) , 7 . 02 (1 H , dd , J = 8 . 7 Hz , 3 . 1 Hz) , 7 . 50 (1 H , d , J = 3 . 0 Hz) 。

【 0483 】

参考例 122

6 - [5 - (3 , 4 - ジクロロベンゼンスルホニルアミノ) - 4 - メチルピリジン - 2 - イルオキシ] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸

1 H - NMR (CDCl3) ppm :

2 . 08 (3 H , s) , 3 . 96 (3 H , s) , 6 . 85 (1 H , dd , J = 8 . 9 Hz , 2 . 0 Hz) , 6 . 90 (1 H , s) , 7 . 23 (1 H , s) , 7 . 35 (1 H , s) , 7 . 54 (1 H , s) , 7 . 62 (1 H , dd , J = 8 . 6 Hz , 2 . 0 Hz) , 7 . 67 (1 H , d , J = 8 . 6 Hz) , 7 . 85 (1 H , d , J = 2 . 0 Hz) , 7 . 88 (1 H , d , J = 8 . 2 Hz) , 10 . 01 (1 H , s) 。

【 0484 】

参考例 123

6 - (5 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - メチルピリジン - 2 - イルオキシ) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸

1 H - NMR (DMSO - d6) ppm :

1 . 45 (9 H , s) , 2 . 21 (3 H , s) , 3 . 97 (3 H , s) , 6 . 84 - 6 . 88 (2 H , m) , 7 . 23 (1 H , d , J = 0 . 7 Hz) , 7 . 33 (1 H , d , J = 2 . 0 Hz) , 7 . 67 (1 H , d , J = 8 . 6 Hz) , 7 . 94 (1 H , s) , 8 . 67 (1 H , s) , 12 . 86 (1 H , brs) 。

【 0485 】

参考例 124

1 - (4 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - [4 - (5 - ニトロピリジン - 2 - イルオキシ) インドール - 1 - イル] エタノンの製造

[4 - (5 - ニトロピリジン - 2 - イルオキシ) インドール - 1 - イル] 酢酸 (0 . 210 g , 0 . 670 mmol) を THF (10 ml) - DMF (2 ml) の混合液に溶かし、1 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン (0 . 148 g , 0 . 670 mmol)、次いで 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0 . 129 g , 0 . 670 mmol) を加えて、室温で 3 時間攪拌した。反応液に飽和食塩水 (50 ml) を加えて、酢酸エチル (30 ml) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルから再結晶して、0 . 258 g の標題化合物を得た。

性状：淡褐色粉末

1 H - NMR (CDCl3) ppm :

2 . 37 (2 H , t , J = 4 . 9 Hz) , 2 . 43 (2 H , t , J = 4 . 9 Hz) , 3 . 42 (2 H , s) , 3 . 48 (2 H , t , J = 4 . 9 Hz) , 3 . 66 (2 H , t , J = 4 . 9 Hz) , 4 . 93 (2 H , s) , 5 . 95 (2 H , s) , 6 . 29 - 6 . 30 (1 H , m) , 6 . 70 - 6 . 77 (2 H , m) , 6 . 83 (1 H , d , J = 1 . 2 Hz) , 6 . 93 (1 H , dd , J = 7 . 0 Hz , 1 . 3 Hz) , 7 . 00 (1 H , d , J = 9 . 1 Hz) , 7 . 06 (1 H , d , J = 3 . 3 Hz) , 7 . 19 - 7 . 29 (2 H , m) , 8 . 44 (1 H , dd , J = 9 . 1 Hz , 3 . 0 Hz) , 9 . 06 (1 H , d , J = 2 .

10

20

30

40

50

8 Hz)。

【0486】

適当な出発原料を用い、参考例124と同様にして以下の化合物を製造した。

【0487】

参考例125

1 - (4 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - [5 - (5 - ニトロピリジン - 2 - イルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロインドール - 1 - イル] エタノン

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

2 . 44 (4 H , t , J = 4 . 8 Hz) , 3 . 03 (2 H , t , J = 8 . 2 Hz) , 3 . 44 (2 H , s) , 3 . 49 - 3 . 55 (4 H , m) , 3 . 65 (2 H , t , J = 4 . 8 Hz) , 3 . 88 (2 H , s) , 5 . 95 (2 H , s) , 6 . 44 (1 H , d , J = 8 . 2 Hz) , 6 . 74 - 6 . 75 (2 H , m) , 6 . 80 - 6 . 89 (3 H , m) , 6 . 96 (1 H , d , J = 9 . 1 Hz) , 8 . 43 (1 H , dd , J = 9 . 1 Hz , 2 . 8 Hz) , 9 . 06 (1 H , d , J = 2 . 8 Hz) 。

10

【0488】

参考例126

1 - (4 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - [4 - (5 - ニトロピリジン - 2 - イルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロインドール - 1 - イル] エタノン

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

2 . 44 (4 H , t , J = 4 . 9 Hz) , 2 . 83 (2 H , t , J = 8 . 2 Hz) , 3 . 44 (2 H , s) , 3 . 51 (2 H , t , J = 8 . 2 Hz) , 3 . 52 (2 H , t , J = 4 . 8 Hz) , 3 . 65 (2 H , t , J = 4 . 8 Hz) , 3 . 92 (2 H , s) , 5 . 95 (2 H , s) , 6 . 35 (1 H , d , J = 7 . 6 Hz) , 6 . 45 (1 H , d , J = 8 . 1 Hz) , 6 . 74 - 6 . 75 (2 H , m) , 6 . 85 (1 H , s) , 6 . 99 (1 H , d , J = 9 . 1 Hz) , 7 . 10 - 7 . 16 (1 H , m) , 8 . 45 (1 H , dd , J = 9 . 1 Hz , 2 . 8 Hz) , 9 . 07 (1 H , d , J = 2 . 8 Hz) 。

20

【0489】

参考例127

(4 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン - 1 - イル) [1 - メチル - 5 - (5 - メチルアミノピリジン - 2 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 2 - イル] メタノン

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

2 . 20 (1 H , brs) , 2 . 47 (4 H , brs) , 2 . 81 (3 H , s) , 3 . 45 (2 H , s) , 3 . 76 (4 H , brs) , 3 . 81 (3 H , s) , 5 . 95 (2 H , s) , 6 . 51 (1 H , s) , 6 . 75 (2 H , s) , 6 . 75 (1 H , d , J = 8 . 8 Hz) , 6 . 86 (1 H , s) , 6 . 98 (1 H , dd , J = 8 . 8 Hz , 3 . 0 Hz) , 7 . 05 (1 H , dd , J = 8 . 8 Hz , 2 . 3 Hz) , 7 . 28 (1 H , d , J = 2 . 3 Hz) , 7 . 32 (1 H , d , J = 8 . 8 Hz) , 7 . 61 (1 H , d , J = 3 . 0 Hz) 。

30

40

【0490】

参考例128

1 - (4 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - [5 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イルオキシ) インドール - 1 - イル] エタノン

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

2 . 25 - 2 . 50 (4 H , m) , 3 . 41 (2 H , s) , 3 . 40 - 3 . 54 (2 H , m) , 3 . 57 - 3 . 72 (2 H , m) , 4 . 90 (2 H , s) , 5 . 95 (2 H , s) , 6 . 50 - 6 . 55 (1 H , m) , 6 . 68 - 6 . 79 (3 H , m) , 6 . 40 - 6 . 46 (1 H , m) , 6 . 98 (1 H , dd , J = 8 . 8 Hz , 2 . 3 Hz) , 7 . 12 (

50

1 H, d, J = 3.2 Hz), 7.22 - 7.30 (1 H, m), 7.36 (1 H, d, J = 2.3 Hz), 7.70 (1 H, dd, J = 8.7 Hz, 2.6 Hz), 8.18 - 8.23 (1 H, m)。

【0491】

参考例 129

6 - { 1 - [2 - (4 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 4 - イルオキシ } ニコチン酸エチルエステル

1 H - NMR (C D C l 3) p p m :

1.38 (3 H, t, J = 7.1 Hz), 2.41 - 2.45 (4 H, m), 2.82 (2 H, t, J = 8.2 Hz), 3.41 - 3.50 (2 H, m), 3.43 (2 H, s), 3.51 - 3.55 (2 H, m), 3.63 - 3.66 (2 H, m), 3.90 (2 H, s), 4.38 (2 H, q, J = 7.1 Hz), 5.95 (2 H, s), 6.33 (1 H, d, J = 7.8 Hz), 6.47 (1 H, d, J = 7.9 Hz), 6.73 - 6.74 (2 H, m), 6.85 - 6.91 (2 H, m), 7.08 - 7.14 (1 H, m), 8.25 (1 H, dd, J = 8.6 Hz, 2.5 Hz), 8.84 (1 H, d, J = 2.5 Hz)。

10

【0492】

参考例 130

(R) - 3 - メチル - 4 - { 1 - メチル - 5 - [5 - (4 - トリフルオロメチルベンゾイルアミノ) ピリジン - 2 - イルオキシ] - 1 H - インドール - 2 - カルボニル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

20

1 H - NMR (C D C l 3) p p m :

1.30 (3 H, d, J = 6.5 Hz), 1.48 (9 H, s), 2.88 (1 H, br s), 3.05 (1 H, br s), 3.27 (1 H, br s), 3.82 (3 H, s), 3.91 (1 H, br s), 4.22 (2 H, br s), 4.69 (1 H, br s), 6.54 (1 H, s), 6.94 (1 H, d, J = 8.9 Hz), 7.10 (1 H, dd, J = 2.4 Hz, 8.9 Hz), 7.36 - 7.39 (2 H, m), 7.76 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.85 (1 H, s), 7.99 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 8.17 (1 H, dd, J = 2.7 Hz, 8.6 Hz), 8.24 (1 H, d, J = 2.4 Hz)。

30

【0493】

参考例 131

4 - { 1 - メチル - 6 - [5 - (4 - トリフルオロメチルベンゾイルアミノ) ピリジン - 2 - イルオキシ] - 1 H - インドール - 2 - カルボニル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

1 H - NMR (C D C l 3) p p m :

1.48 (9 H, s), 3.50 (4 H, br s), 3.76 (4 H, t, J = 4.9 Hz), 3.80 (3 H, s), 6.60 (1 H, s), 6.95 (1 H, dd, J = 2.2 Hz, 8.6 Hz), 6.99 (1 H, d, J = 8.6 Hz), 7.15 (1 H, d, J = 1.9 Hz), 7.62 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 7.77 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.83 (1 H, s), 8.00 (2 H, d, J = 8.1 Hz), 8.21 (1 H, dd, J = 2.7 Hz, 8.9 Hz), 8.27 (1 H, d, J = 2.4 Hz)。

40

【0494】

参考例 132

4 - { 1 , 4 - ジメチル - 5 - [5 - (4 - トリフルオロメチルベンゾイルアミノ) ピリジン - 2 - イルオキシ] - 1 H - インドール - 2 - カルボニル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

1 H - NMR (C D C l 3) p p m :

50

1.49 (9H, s), 2.35 (3H, s), 3.51 - 3.52 (4H, m), 3.75 - 3.78 (4H, m), 3.83 (3H, s), 6.62 (1H, s), 6.91 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.24 (1H, d, J = 10.8 Hz), 7.76 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.83 (1H, s), 7.99 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.18 (1H, dd, J = 2.7 Hz, 8.6 Hz), 8.22 (1H, d, J = 2.2 Hz)。

【0495】

参考例133

4 - { 1 - メチル - 6 - [5 - (4 - トリフルオロメトキシベンゾイルアミノ) ピリジン - 2 - イルオキシ] - 1 H - インドール - 2 - カルボニル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

10

1H - NMR (CDCl₃) ppm:

1.49 (9H, s), 3.51 (4H, d, J = 5.3 Hz), 3.75 (4H, t, J = 5.1 Hz), 3.79 (3H, s), 6.60 (1H, d, J = 0.7 Hz), 6.93 - 6.99 (2H, m), 7.14 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.33 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.82 (1H, s), 7.94 (2H, dt, J = 9.2 Hz, 2.5 Hz), 8.18 - 8.26 (2H, m)。

【0496】

参考例134

4 - { 6 - [5 - (2 - クロロ - 4 - トリフルオロメチルベンゾイルアミノ) ピリジン - 2 - イルオキシ] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

20

1H - NMR (CDCl₃) ppm:

1.49 (9H, s), 3.34 - 3.50 (4H, m), 3.76 (4H, t, J = 5.1 Hz), 3.80 (3H, s), 6.60 (1H, s), 6.93 - 7.01 (2H, m), 7.15 (1H, s), 7.61 - 7.67 (2H, m), 7.75 (1H, s), 7.89 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.92 (1H, s), 8.23 (1H, dd, J = 8.9 Hz, 2.6 Hz), 8.27 (1H, d, J = 2.6 Hz)。

【0497】

参考例135

4 - { 6 - [5 - (3, 4 - ジクロロベンゾイルアミノ) ピリジン - 2 - イルオキシ] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

30

1H - NMR (CDCl₃) ppm:

1.49 (9H, s), 3.50 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.74 (4H, t, J = 5.6 Hz), 3.78 (3H, s), 6.59 (1H, s), 6.68 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 1.9 Hz), 6.95 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.13 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 2.1 Hz), 7.92 (1H, brs), 7.98 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.15 (1H, dd, J = 8.7 Hz, 2.8 Hz), 8.26 (1H, d, J = 2.6 Hz)。

40

【0498】

参考例136

4 - [1 - メチル - 6 - (5 - メチルアミノピリミジン - 2 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

1H - NMR (CDCl₃) ppm:

1.49 (9H, s), 2.87 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.50 (4H, t, J = 5.1 Hz), 3.56 - 3.58 (1H, m), 3.75 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.80 (3H, s), 6.59 (1H, d, J = 0.7 Hz), 6.97 (1

50

H, dd, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2.0 Hz), 7.17 (1H, d, $J = 2.0 \text{ Hz}$), 7.61 (1H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 7.98 (2H, s)。

【0499】

参考例137

4 - [1 - メチル - 6 - (5 - メチルアミノピリジン - 2 - イルオキシ) - 1H - インドール - 2 - カルボニル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

1H - NMR (CDCl₃) ppm:

1.49 (9H, s), 2.83 (3H, s), $3.45 - 3.60$ (4H, m), 3.76 (7H, s), 6.57 (1H, s), 6.80 (1H, d, $J = 8.9 \text{ Hz}$), 6.90 (1H, dd, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2.0 Hz), 7.00 (1H, dd, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 3.2 Hz), 7.04 (1H, d, $J = 1.9 \text{ Hz}$), 7.56 (1H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 7.64 (1H, d, $J = 3.0 \text{ Hz}$)。

10

【0500】

参考例138

[1 - メチル - 6 - (5 - メチルアミノピリジン - 2 - イルオキシ) - 1H - インドール - 2 - イル] [4 - (4 - プロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - イル] メタノン

1H - NMR (CDCl₃) ppm:

1.04 (3H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), $1.74 - 1.87$ (2H, m), 2.47 (4H, s), 2.87 (3H, s), 3.49 (2H, s), 3.53 (1H, s), 3.75 (7H, s), 3.92 (2H, t, $J = 6.5 \text{ Hz}$), 6.55 (1H, d, $J = 0.7 \text{ Hz}$), 6.80 (1H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$), $6.85 - 6.91$ (3H, m), $6.99 - 7.04$ (2H, m), 7.22 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.54 (1H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 7.64 (1H, d, $J = 3.0 \text{ Hz}$)。

20

【0501】

参考例139

[1 - メトキシメチル - 6 - (5 - メチルアミノピリジン - 2 - イルオキシ) - 1H - インドール - 2 - イル] {4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - イル} メタノン

1H - NMR (CDCl₃) ppm:

2.45 (4H, s), 2.79 (3H, s), 3.20 (3H, s), 3.48 (2H, s), 3.76 (5H, s), 4.34 (2H, q, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 5.56 (2H, s), 6.60 (1H, s), 6.77 (1H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$), $6.88 - 6.99$ (4H, m), 7.19 (1H, d, $J = 1.6 \text{ Hz}$), 7.26 (2H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 7.56 (1H, t, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 7.61 (1H, d, $J = 3.0 \text{ Hz}$)。

30

【0502】

参考例140

[6 - (5 - メチルアミノピリジン - 2 - イルオキシ) - 1H - インドール - 2 - イル] {4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - イル} メタノン

1H - NMR (CDCl₃) ppm:

2.51 (4H, t, $J = 5.1 \text{ Hz}$), 2.85 (3H, s), 3.51 (2H, s), 3.57 (1H, s), 3.91 (4H, s), 4.35 (2H, q, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 6.72 (1H, dd, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1.0 Hz), 6.81 (1H, dd, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 0.7 Hz), $6.88 - 6.95$ (3H, m), 7.01 (1H, dd, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 3.0 Hz), 7.07 (1H, d, $J = 1.9 \text{ Hz}$), 7.29 (2H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.57 (1H, d, $J = 8.9 \text{ Hz}$), 7.65 (1H, d, $J = 3.0 \text{ Hz}$), 9.00 (1H, s)。

40

【0503】

参考例141

50

[6 - (5 - アミノピリジン - 2 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 2 - イル] { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - イル } メタノン

¹H - NMR (C D C l 3) p p m :

2 . 5 1 (4 H , t , J = 4 . 9 H z) , 3 . 5 1 (4 H , s) , 3 . 9 1 (4 H , s) , 4 . 3 5 (2 H , q , J = 8 . 1 H z) , 6 . 7 2 (1 H , d , J = 2 . 0 H z) , 6 . 7 7 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) , 6 . 8 8 - 6 . 9 3 (3 H , m) , 7 . 0 6 - 7 . 1 0 (2 H , m) , 7 . 2 9 (2 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 5 7 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 7 2 (1 H , d , J = 3 . 0 H z) , 9 . 0 3 (1 H , s) 。

【 0 5 0 4 】

参考例 1 4 2

[1 - メチル - 6 - (5 - メチルアミノピリジン - 2 - イルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 2 - イル] { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - イル } メタノン

¹H - NMR (C D C l 3) p p m :

2 . 4 0 (2 H , s) , 2 . 4 7 (2 H , s) , 2 . 7 0 (3 H , s) , 2 . 7 7 (3 H , s) , 2 . 9 3 (1 H , d d , J = 1 5 . 8 H z , 9 . 9 H z) , 3 . 2 4 (1 H , d d , J = 1 5 . 5 H z , 9 . 9 H z) , 3 . 4 8 (2 H , s) , 4 . 2 9 (1 H , t , J = 9 . 7 H z) , 4 . 3 4 (2 H , q , J = 7 . 8 H z) , 4 . 5 3 (1 H , s) , 6 . 1 4 (1 H , d , J = 2 . 0 H z) , 6 . 2 8 (1 H , d d , J = 7 . 9 H z , 2 . 0 H z) , 6 . 7 1 (1 H , d , J = 8 . 9 H z) , 6 . 8 7 - 6 . 9 6 (4 H , m) , 7 . 2 6 (2 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 6 0 (1 H , d , J = 3 . 0 H z) 。

【 0 5 0 5 】

参考例 1 4 3

[4 - (4 - イソプロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - イル] [1 - メチル - 6 - (5 - メチルアミノピリジン - 2 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 2 - イル] メタノン

¹H - NMR (C D C l 3) p p m :

1 . 3 4 (6 H , d , J = 6 . 3 H z) , 2 . 4 8 (4 H , b r s) , 2 . 8 6 (3 H , d , J = 5 . 3 H z) , 3 . 4 8 (2 H , s) , 3 . 5 5 - 3 . 5 7 (1 H , m) , 3 . 7 8 (7 H , s) , 4 . 4 9 - 4 . 5 8 (1 H , m) , 6 . 5 7 (1 H , s) , 6 . 8 5 (2 H , d , J = 8 . 6 H z) , 6 . 9 5 (1 H , d d , J = 8 . 6 H z , 2 . 0 H z) , 7 . 1 7 - 7 . 2 1 (3 H , m) , 7 . 5 9 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 9 8 (2 H , s) 。

【 0 5 0 6 】

参考例 1 4 4

[4 - メチル - 6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] カルバミン酸 t - ブチルエステル

¹H - NMR (C D C l 3) p p m :

1 . 5 0 (9 H , s) , 2 . 2 6 (3 H , s) , 2 . 4 8 (4 H , b r s) , 3 . 5 1 (2 H , s) , 3 . 7 7 (7 H , s) , 4 . 3 5 (2 H , q , J = 8 . 1 H z) , 6 . 0 5 (1 H , b r s) , 6 . 5 7 (1 H , s) , 6 . 7 2 (1 H , s) , 6 . 8 8 - 6 . 9 5 (3 H , m) , 7 . 1 0 (1 H , d , J = 1 . 6 H z) , 7 . 2 8 - 7 . 3 2 (2 H , m) , 7 . 5 7 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) , 8 . 2 5 (1 H , b r s) 。

【 0 5 0 7 】

参考例 1 4 5

5 - (5 - ニトロピリジン - 2 - イルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドールの製造

5 - (5 - ニトロピリジン - 2 - イルオキシ) - 1 H - インドール (3 . 0 0 g , 1 1 . 8 m m o l) を 1 , 4 - ジオキサソ (3 0 m l) に溶かし、ボラン - トリメチルアミン

10

20

30

40

50

錯体 (3 . 4 3 g , 4 7 . 0 m m o l) 及び塩酸 (1 . 9 6 m l , 2 3 . 5 m m o l) を加えて、1時間加熱還流した。30分間、放冷した後、6N塩酸 (9 . 4 0 m l , 5 6 . 4 m m o l) を加えて、再び加熱還流した。30分後、反応液を氷冷し、濃水酸化ナトリウム水溶液を滴下して、pH8に調整した。この混合物に水 (1 5 0 m l) を加え、酢酸エチル (1 5 0 m l) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して、2 . 8 2 g の標題化合物を得た。

性状：赤橙色油状物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm :

3 . 0 7 (2 H , t , $J = 8 . 4 \text{ Hz}$) , 3 . 6 2 (2 H , t , $J = 8 . 4 \text{ Hz}$) , 3 . 7 8 (1 H , b r s) , 6 . 6 5 (1 H , d , $J = 8 . 4 \text{ Hz}$) , 6 . 7 8 (1 H , d d , $J = 8 . 4 \text{ Hz}$, $2 . 3 \text{ Hz}$) , 6 . 9 0 (1 H , d , $J = 2 . 0 \text{ Hz}$) , 6 . 9 7 (1 H , d , $J = 9 . 1 \text{ Hz}$) , 8 . 4 3 (1 H , d d , $J = 9 . 1 \text{ Hz}$, $2 . 8 \text{ Hz}$) , 9 . 0 7 (1 H , d , $J = 2 . 8 \text{ Hz}$) .

10

【 0 5 0 8 】

適当な出発原料を用い、参考例 1 4 5 と同様にして以下の化合物を製造した。

【 0 5 0 9 】

参考例 1 4 6

4 - (5 - ニトロピリジン - 2 - イルオキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm :

2 . 8 5 (2 H , t , $J = 8 . 4 \text{ Hz}$) , 3 . 5 9 (2 H , t , $J = 8 . 4 \text{ Hz}$) , 6 . 4 7 (1 H , d , $J = 7 . 9 \text{ Hz}$) , 6 . 5 7 (1 H , d , $J = 7 . 8 \text{ Hz}$) , 7 . 0 0 (1 H , d , $J = 9 . 1 \text{ Hz}$) , 7 . 0 6 - 7 . 1 2 (1 H , m) , 8 . 4 6 (1 H , d d , $J = 9 . 1 \text{ Hz}$, $2 . 8 \text{ Hz}$) , 9 . 0 7 (1 H , d , $J = 2 . 8 \text{ Hz}$) .

20

【 0 5 1 0 】

参考例 1 4 7

6 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 4 - イルオキシ) ニコチン酸エチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm :

1 . 3 8 (3 H , t , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$) , 2 . 8 4 (2 H , t , $J = 8 . 4 \text{ Hz}$) , 3 . 5 6 (2 H , t , $J = 8 . 4 \text{ Hz}$) , 3 . 8 8 (1 H , b r s) , 4 . 3 8 (2 H , q , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$) , 6 . 4 8 (1 H , d , $J = 8 . 1 \text{ Hz}$) , 6 . 5 4 (1 H , d , $J = 7 . 8 \text{ Hz}$) , 6 . 8 9 (1 H , d , $J = 8 . 6 \text{ Hz}$) , 7 . 0 4 - 7 . 1 0 (1 H , m) , 8 . 2 6 (1 H , d d , $J = 8 . 6 \text{ Hz}$, $2 . 3 \text{ Hz}$) , 8 . 8 5 (1 H , d , $J = 2 . 3 \text{ Hz}$) .

30

【 0 5 1 1 】

参考例 1 4 8

[4 - (5 - ニトロピリジン - 2 - イルオキシ) インドール - 1 - イル] 酢酸エチルエステルの製造

4 - (5 - ニトロピリジン - 2 - イルオキシ) - 1 H - インドール (3 . 3 4 g , 1 3 . 1 m m o l) を DMF (2 0 m l) に溶かし、氷冷下、60%水素化ナトリウム (0 . 5 2 3 g , 1 3 . 1 m m o l) 、次いで、プロモ酢酸エチル (1 . 4 5 m l , 1 3 . 1 m m o l) を加えて、同温下、で1時間攪拌した。反応液に氷水 (1 5 0 m l) を加え、酢酸エチル (1 5 0 m l) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n - ヘキサン = 1 : 3) で精製後、酢酸エチル - n - ヘキサンの混合溶媒から再結晶して、1 . 8 4 g の標題化合物を得た。

40

性状：黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm :

1 . 2 8 (3 H , t , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$) , 4 . 2 4 (2 H , q , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$) , 4 . 8 6 (2 H , s) , 6 . 3 0 (1 H , d , $J = 3 . 3 \text{ Hz}$) , 6 . 9 5 (1 H , d d , J

50

= 7.3 Hz, 1.2 Hz), 7.02 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.08 (1H, d, J = 3.3 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.25 - 7.31 (1H, m), 8.47 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 3.0 Hz), 9.06 (1H, d, J = 2.8 Hz)。

【0512】

適当な出発原料を用い、参考例148と同様にして以下の化合物を製造した。

【0513】

参考例149

[5-(5-ニトロピリジン-2-イルオキシ)-2,3-ジヒドロインドール-1-イル]酢酸エチルエステル

¹H-NMR (CDCl₃) ppm:

1.29 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.06 (2H, t, J = 8.4 Hz), 3.62 (2H, t, J = 8.4 Hz), 3.90 (2H, s), 4.22 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.39 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.82 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 2.5 Hz), 6.88 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.95 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.43 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 2.8 Hz), 9.07 (1H, d, J = 2.8 Hz)。

【0514】

参考例150

[4-(5-ニトロピリジン-2-イルオキシ)-2,3-ジヒドロインドール-1-イル]酢酸エチルエステル

¹H-NMR (CDCl₃) ppm:

1.29 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.86 (2H, t, J = 8.4 Hz), 3.59 (2H, t, J = 8.4 Hz), 3.90 (2H, s), 4.22 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.32 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.45 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.98 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.09 - 7.15 (1H, m), 8.45 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 2.8 Hz), 9.07 (1H, d, J = 2.8 Hz)。

【0515】

参考例151

5-{5-[(3,4-ジクロロベンゾイル)メチルアミノ]ピリジン-2-イルオキシ}-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸メチルエステル

¹H-NMR (CDCl₃) ppm:

3.45 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.08 (3H, s), 6.85 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.03 - 7.14 (2H, m), 7.23 - 7.27 (1H, m), 7.29 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.36 - 7.46 (4H, m), 7.84 (1H, d, J = 2.6 Hz)。

【0516】

参考例152

4-(1-メチル-5-{5-[メチル(4-トリフルオロメチルベンゾイル)アミノ]ピリジン-2-イルオキシ}-1H-インドール-2-カルボニル)ピペラジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル

¹H-NMR (CDCl₃) ppm:

1.49 (9H, s), 3.47 (3H, s), 3.48 (4H, brs), 3.74 (4H, brs), 3.84 (3H, s), 6.55 (1H, s), 6.83 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 8.9 Hz, 2.1 Hz), 7.31 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.35 - 7.46 (1H, m), 7.40 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.82 (1H, brs)。

【0517】

10

20

30

40

50

参考例 153

4 - (5 - { 5 - [(3 , 4 - ジクロロベンゾイル) メチルアミノ] ピリジン - 2 - イルオキシ } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

1 . 49 (9 H , s) , 3 . 45 (3 H , s) , 3 . 50 (4 H , b r s) , 3 . 75 (4 H , b r s) , 3 . 84 (3 H , s) , 6 . 56 (1 H , s) , 6 . 86 (1 H , d , J = 8 . 7 H z) , 7 . 05 (1 H , d d , J = 9 . 0 H z , 2 . 3 H z) , 7 . 08 (1 H , d d , J = 8 . 2 H z , 1 . 8 H z) , 7 . 29 (1 H , d , J = 8 . 2 H z) , 7 . 33 (1 H , d , J = 2 . 3 H z) , 7 . 37 (1 H , d , J = 9 . 0 H z) , 7 . 42 (1 H , d d , J = 8 . 7 H z , 2 . 5 H z) , 7 . 42 (1 H , d , J = 1 . 8 H z) , 7 . 83 (1 H , d , J = 2 . 5 H z) 。

【 0518 】

参考例 154

4 - [1 - メチル - 5 - (5 - ニトロピリジン - 2 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

1 . 49 (9 H , s) , 3 . 51 (4 H , b r s) , 3 . 76 (4 H , b r s) , 3 . 87 (3 H , s) , 6 . 59 (1 H , s) , 7 . 02 (1 H , d , J = 9 . 1 H z) , 7 . 09 (1 H , d d , J = 8 . 9 H z , 2 . 2 H z) , 7 . 39 (1 H , d , J = 2 . 2 H z) , 7 . 42 (1 H , d , J = 8 . 9 H z) , 8 . 45 (1 H , d d , J = 9 . 1 H z , 2 . 8 H z) , 9 . 03 (1 H , d , J = 2 . 8 H z) 。

【 0519 】

参考例 155

4 - (5 - { 5 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチルアミノ] ピリジン - 2 - イルオキシ } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

1 . 48 (9 H , s) , 3 . 24 (3 H , s) , 3 . 50 (4 H , b r s) , 3 . 75 (4 H , b r s) , 3 . 85 (3 H , s) , 6 . 58 (1 H , d d , J = 8 . 7 H z , 2 . 8 H z) , 6 . 58 (1 H , s) , 6 . 83 (1 H , d , J = 2 . 8 H z) , 6 . 90 (1 H , d , J = 8 . 7 H z) , 7 . 13 (1 H , d d , J = 8 . 9 H z , 2 . 1 H z) , 7 . 21 (1 H , d , J = 8 . 9 H z) , 7 . 38 (1 H , s) , 7 . 40 (1 H , d , J = 2 . 1 H z) , 7 . 46 (1 H , d d , J = 8 . 7 H z , 2 . 8 H z) , 8 . 01 (1 H , d , J = 2 . 8 H z) 。

【 0520 】

参考例 156

{ 6 - [2 - (4 - ベンジルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } エチルカルバミン酸 t - ブチルエステル

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

1 . 14 (3 H , t , J = 7 . 1 H z) , 1 . 43 (9 H , s) , 2 . 65 - 3 . 40 (4 H , m) , 3 . 62 (2 H , q , J = 7 . 1 H z) , 3 . 82 (3 H , s) , 3 . 95 - 4 . 50 (6 H , m) , 6 . 58 (1 H , s) , 6 . 87 (1 H , d , J = 8 . 9 H z) , 7 . 12 (1 H , d d , J = 8 . 9 H z , 2 . 0 H z) , 7 . 33 - 7 . 69 (8 H , m) , 7 . 98 (1 H , d , J = 2 . 6 H z) 。

【 0521 】

参考例 157

4 - (1 - メチル - 5 - { 5 - [メチル (4 - トリフルオロメチルフェニル) アミノ] ピリジン - 2 - イルオキシ } - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

10

20

30

40

50

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

1.48 (9H, s), 3.31 (3H, s), 3.50 (4H, brs), 3.75 (4H, t, J = 5.0 Hz), 3.85 (3H, s), 6.57 (1H, s), 6.76 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.93 (1H, dd, J = 8.7 Hz, 0.6 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.2 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.41 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 8.7 Hz, 3.0 Hz), 8.05 (1H, d, J = 3.0 Hz)。

【0522】

参考例 158

{6-[2-(4-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルメチルピペラジン-1-カルボニル)-1-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ]ピリジン-3-イル}エチルカルバミン酸 t-ブチルエステル

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

1.13 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.42 (9H, s), 2.59 (4H, brs), 3.57 (2H, s), 3.62 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.83 (3H, s), 3.87 (4H, brs), 5.96 (2H, s), 6.55 (1H, s), 6.74-6.80 (2H, m), 6.85 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.91 (1H, s), 7.09 (1H, dd, J = 8.9 Hz, 2.3 Hz), 7.36 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.36 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.5 Hz)。

【0523】

参考例 159

4-(1-エチル-5-{5-[メチル(4-トリフルオロメチルベンゾイル)アミノ]ピリジン-2-イルオキシ}-1H-インドール-2-カルボニル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

1.40 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.48 (9H, s), 3.47 (7H, s), 3.74 (4H, brs), 4.31 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.52 (1H, s), 6.83 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.2 Hz), 7.52-7.30 (7H, m), 7.83 (1H, s)。

【0524】

参考例 160

4-(1-メチル-5-{4-メチル-5-[メチル(4-トリフルオロメチルベンゾイル)アミノ]ピリジン-2-イルオキシ}-1H-インドール-2-カルボニル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

1.49 (9H, s), 2.24 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.49 (4H, brs), 3.74 (4H, brs), 3.83 (3H, s), 6.54 (1H, s), 6.68 (1H, s), 7.00 (1H, dd, J = 2.2 Hz, 8.9 Hz), 7.26-7.37 (5H, m), 7.47 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.98 (1H, s)。

【0525】

参考例 161

4-(1-メチル-5-{6-メチル-5-[メチル(4-トリフルオロメチルベンゾイル)アミノ]ピリジン-2-イルオキシ}-1H-インドール-2-カルボニル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

1.48 (9H, s), 2.32 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.50 (4H, brs), 3.75 (4H, brs), 3.85 (3H, s), 6.46 (1H, d,

10

20

30

40

50

$J = 8.4 \text{ Hz}$), $6.55 (1 \text{ H}, \text{s})$, $7.02 (1 \text{ H}, \text{dd}, J = 2.2 \text{ Hz}, 8.6 \text{ Hz})$, $7.25 - 7.39 (5 \text{ H}, \text{m})$, $7.48 (2 \text{ H}, \text{d}, J = 8.1 \text{ Hz})$

【0526】

参考例 162

4 - (5 - {5 - [(3, 4 - ジクロロベンゾイル)メチルアミノ] - 4 - メチルピリジン - 2 - イルオキシ} - 1 - メチル - 1H - インドール - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3) \text{ ppm}:$

$1.48 (9 \text{ H}, \text{s})$, $2.23 (3 \text{ H}, \text{s})$, $3.35 (3 \text{ H}, \text{s})$, $3.49 (4 \text{ H}, \text{brs})$, $3.74 (4 \text{ H}, \text{brs})$, $3.84 (3 \text{ H}, \text{s})$, $6.56 (1 \text{ H}, \text{s})$, $6.70 (1 \text{ H}, \text{s})$, $7.03 (2 \text{ H}, \text{d}, J = 8.6 \text{ Hz})$, $7.24 - 7.38 (4 \text{ H}, \text{m})$, $7.80 (1 \text{ H}, \text{s})$.

10

【0527】

参考例 163

4 - (5 - {5 - [(3, 4 - ジクロロベンゾイル)メチルアミノ] - 6 - メチルピリジン - 2 - イルオキシ} - 1 - メチル - 1H - インドール - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3) \text{ ppm}:$

$1.48 (9 \text{ H}, \text{s})$, $2.30 (3 \text{ H}, \text{s})$, $3.35 (3 \text{ H}, \text{s})$, $3.50 (4 \text{ H}, \text{brs})$, $3.76 (4 \text{ H}, \text{brs})$, $3.85 (3 \text{ H}, \text{s})$, $6.51 (1 \text{ H}, \text{d}, J = 8.4 \text{ Hz})$, $6.56 (1 \text{ H}, \text{s})$, $7.05 (2 \text{ H}, \text{d}, J = 8.6 \text{ Hz})$, $7.26 - 7.41 (5 \text{ H}, \text{m})$.

20

【0528】

参考例 164

[4 - (4 - メトキシベンジル)ピペラジン - 1 - イル] [1 - メチル - 5 - (5 - メチルアミノピリジン - 2 - イルオキシ) - 1H - インドール - 2 - イル]メタノン

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3) \text{ ppm}:$

$2.47 (4 \text{ H}, \text{brs})$, $2.83 (3 \text{ H}, \text{s})$, $3.49 (2 \text{ H}, \text{s})$, $3.76 (4 \text{ H}, \text{brs})$, $3.80 (3 \text{ H}, \text{s})$, $3.81 (3 \text{ H}, \text{s})$, $6.51 (1 \text{ H}, \text{s})$, $6.75 (1 \text{ H}, \text{d}, J = 8.6 \text{ Hz})$, $6.86 (2 \text{ H}, \text{d}, J = 8.9 \text{ Hz})$, $6.98 (1 \text{ H}, \text{dd}, J = 3.2 \text{ Hz}, 8.9 \text{ Hz})$, $7.06 (1 \text{ H}, \text{dd}, J = 2.4 \text{ Hz}, 8.9 \text{ Hz})$, $7.21 - 7.33 (4 \text{ H}, \text{m})$, $7.61 (1 \text{ H}, \text{d}, J = 3.0 \text{ Hz})$.

30

【0529】

参考例 165

(R) - 3 - メチル - 4 - (1 - メチル - 5 - {5 - [メチル(4 - トリフルオロメチルベンゾイル)アミノ]ピリジン - 2 - イルオキシ} - 1H - インドール - 2 - カルボニル)ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3) \text{ ppm}:$

$1.29 (3 \text{ H}, \text{d}, J = 6.8 \text{ Hz})$, $1.48 (9 \text{ H}, \text{s})$, $2.88 (1 \text{ H}, \text{brs})$, $3.05 (1 \text{ H}, \text{brs})$, $3.25 (1 \text{ H}, \text{t}, J = 12.2 \text{ Hz})$, $3.47 (3 \text{ H}, \text{s})$, $3.81 (3 \text{ H}, \text{s})$, $3.91 (1 \text{ H}, \text{brs})$, $4.20 (2 \text{ H}, \text{brs})$, $4.68 (1 \text{ H}, \text{brs})$, $6.52 (1 \text{ H}, \text{d}, J = 0.5 \text{ Hz})$, $6.83 (1 \text{ H}, \text{d}, J = 8.6 \text{ Hz})$, $7.02 (1 \text{ H}, \text{dd}, J = 2.2 \text{ Hz}, 8.6 \text{ Hz})$, $7.30 - 7.41 (5 \text{ H}, \text{m})$, $7.50 (2 \text{ H}, \text{d}, J = 8.4 \text{ Hz})$, $8.01 (1 \text{ H}, \text{s})$.

40

【0530】

参考例 166

(S) - 3 - メチル - 4 - (1 - メチル - 5 - {5 - [メチル(4 - トリフルオロメチル

50

ベンゾイル)アミノ]ピリジン-2-イルオキシ}-1H-インドール-2-カルボニル)
)ピペラジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル

¹H-NMR (CDCl₃) ppm:

1.29 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.48 (9H, s), 2.88 (1H, br s), 3.05 (1H, br s), 3.25 (1H, t, J = 12.2 Hz), 3.47 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.91 (1H, br s), 4.20 (2H, br s), 4.68 (1H, br s), 6.52 (1H, d, J = 0.5 Hz), 6.83 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 2.2 Hz, 8.6 Hz), 7.30 - 7.41 (5H, m), 7.50 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.01 (1H, s)。

10

【0531】

参考例167

4-(1-メチル-6-{5-[メチル(4-トリフルオロメチルベンゾイル)アミノ]ピリジン-2-イルオキシ}-1H-インドール-2-カルボニル)ピペラジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル

¹H-NMR (CDCl₃) ppm:

1.49 (9H, s), 3.48 (3H, s), 3.52 (4H, br s), 3.73 - 3.75 (4H, m), 3.77 (3H, s), 6.59 (1H, s), 6.86 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.87 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.08 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.40 - 7.42 (3H, m), 7.51 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.85 (1H, s)。

20

【0532】

参考例168

4-(1,4-ジメチル-5-{5-[メチル(4-トリフルオロメチルベンゾイル)アミノ]ピリジン-2-イルオキシ}-1H-インドール-2-カルボニル)ピペラジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル

¹H-NMR (CDCl₃) ppm:

1.49 (9H, s), 2.19 (3H, s), 3.48 (3H, s), 3.50 (4H, br s), 3.73 - 3.77 (4H, m), 3.81 (3H, s), 6.58 (1H, s), 6.83 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.98 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.37 (3H, d, J = 8.1 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.75 (1H, s)。

30

【0533】

参考例169

4-(6-{5-[(2-クロロ-4-トリフルオロメチルベンゾイル)メチルアミノ]ピリジン-2-イルオキシ}-1-メチル-1H-インドール-2-カルボニル)ピペラジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル

¹H-NMR (CDCl₃) ppm:

1.49 (9H, s), 3.49 (7H, s), 3.74 - 3.79 (7H, m), 6.58 (1H, s), 6.79 - 6.84 (2H, m), 7.00 - 7.05 (1H, m), 7.32 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.42 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.49 - 7.75 (3H, m), 7.92 (1H, d, J = 2.6 Hz)。

40

【0534】

参考例170

4-(1-メチル-6-{5-[メチル(4-トリフルオロメトキシベンゾイル)アミノ]ピリジン-2-イルオキシ}-1H-インドール-2-カルボニル)ピペラジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル

¹H-NMR (CDCl₃) ppm:

1.49 (9H, s), 3.47 - 3.52 (7H, m), 3.74 - 3.77 (7H, m), 6.59 (1H, s), 6.84 - 6.89 (2H, m), 7.06 (1H, s)

50

, 7.10 (2H, s), 7.35 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.7 Hz, 2.8 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.86 (1H, d, J = 2.6 Hz)。

【0535】

参考例 171

メチル - [6 - (1 - メチル - 2 - {4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ベンジル]ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1H - インドール - 6 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル]カルバミン酸 t - ブチルエステル

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

1.45 (9H, s), 2.48 (4H, br s), 3.24 (3H, s), 3.51 (2H, s), 3.78 (7H, s), 4.35 (2H, q, J = 8.0 Hz), 6.58 (1H, s), 6.87 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.87 - 7.00 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.0 Hz), 7.13 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.9 Hz)。

10

【0536】

参考例 172

4 - (6 - {5 - [(3, 4 - ジクロロベンゾイル)メチルアミノ]ピリジン - 2 - イルオキシ} - 1 - メチル - 1H - インドール - 2 - カルボニル)ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

1.49 (9H, s), 3.46 (3H, s), 3.50 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.75 (4H, t, J = 5.1 Hz), 3.79 (3H, s), 6.59 (1H, s), 6.89 (2H, dd, J = 8.7 Hz, 1.6 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.1 Hz, 4.1 Hz), 7.10 (1H, s), 7.30 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.41 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 8.9 Hz, 2.7 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.85 (1H, d, J = 2.6 Hz)。

20

【0537】

参考例 173

6 - [5 - (アセチルメチルアミノ)ピリジン - 2 - イルオキシ] - 1 - メチル - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

1.42 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.90 (3H, s), 3.25 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.38 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.0 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.19 (1H, s), 7.31 (1H, s), 7.54 (1H, dd, J = 8.7 Hz, 2.8 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.3 Hz)。

30

40

【0538】

参考例 174

6 - [5 - (アセチルメチルアミノ)ピリジン - 2 - イルオキシ]インドール - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - t - ブチルエステル 2 - エチルエステル

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

1.40 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.59 (9H, s), 1.90 (3H, s), 3.25 (3H, s), 4.38 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.9 Hz, 2.1 Hz), 7.12 (1H, s), 7.56 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.6 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.94 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.05 (1H, d

50

, $J = 2.6 \text{ Hz}$)。

【0539】

参考例 175

4 - (6 - { 5 - [(2 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチルベンゾイル) メチルアミノ] ピリジン - 2 - イルオキシ } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm :

1.49 (9 H , s) , 3.48 - 3.52 (7 H , m) , 3.72 - 3.76 (7 H , m) , 6.58 (1 H , s) , 6.83 (2 H , dd , $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2.5 Hz) , 7.06 (1 H , s) , 7.14 (1 H , d , $J = 8.9 \text{ Hz}$) , 7.35 (1 H , d , $J = 7.9 \text{ Hz}$) , 7.47 (2 H , t , $J = 7.4 \text{ Hz}$) , 7.59 (1 H , d , $J = 8.6 \text{ Hz}$) , 7.84 (1 H , d , $J = 2.6 \text{ Hz}$) 。

10

【0540】

参考例 176

4 - (6 - { 5 - [(3 , 4 - ジクロロベンゼンスルホニル) メチルアミノ] ピリジン - 2 - イルオキシ } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm :

1.49 (9 H , s) , 3.21 (3 H , s) , 3.51 - 3.52 (4 H , m) , 3.74 - 3.78 (4 H , m) , 3.81 (3 H , s) , 6.60 (1 H , s) , 6.92 (1 H , d , $J = 8.1 \text{ Hz}$) , 6.93 (1 H , dd , $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1.9 Hz) , 7.15 (1 H , d , $J = 2.0 \text{ Hz}$) , 7.41 (1 H , dd , $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2.1 Hz) , 7.55 (1 H , dd , $J = 8.9 \text{ Hz}$, 3.0 Hz) , 7.57 (1 H , d , $J = 8.6 \text{ Hz}$) , 7.63 (1 H , d , $J = 8.6 \text{ Hz}$) , 7.72 (1 H , d , $J = 2.0 \text{ Hz}$) , 7.82 (1 H , d , $J = 2.3 \text{ Hz}$) 。

20

【0541】

参考例 177

4 - (1 - メチル - 5 - { 5 - [メチル (4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホニル) アミノ] ピリジン - 2 - イルオキシ } - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm :

1.49 (9 H , s) , 3.20 (3 H , s) , 3.50 (4 H , brs) , 3.75 (4 H , t , $J = 4.9 \text{ Hz}$) , 3.85 (3 H , s) , 6.57 (1 H , s) , 6.87 - 6.89 (1 H , m) , 7.09 (1 H , dd , $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2.5 Hz) , 7.38 - 7.40 (2 H , m) , 7.51 (1 H , dd , $J = 8.9 \text{ Hz}$, 2.6 Hz) , 7.76 - 7.77 (5 H , m) 。

30

【0542】

参考例 178

4 - (5 - { 5 - [(3 , 4 - ジクロロベンゼンスルホニル) メチルアミノ] ピリジン - 2 - イルオキシ } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm :

1.49 (9 H , s) , 3.20 (3 H , s) , 3.50 (4 H , brs) , 3.75 (4 H , t , $J = 4.9 \text{ Hz}$) , 3.85 (3 H , s) , 6.57 (1 H , s) , 6.89 (1 H , d , $J = 8.9 \text{ Hz}$) , 7.09 (1 H , dd , $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2.3 Hz) , 7.37 - 7.38 (2 H , m) , 7.41 (1 H , d , $J = 2.3 \text{ Hz}$) , 7.51 (1 H , dd , $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2.8 Hz) , 7.56 (1 H , d , $J = 8.6 \text{ Hz}$) , 7.71 (1 H , d , $J = 2.3 \text{ Hz}$) , 7.80 (1 H , d , $J = 3.0 \text{ Hz}$) 。

40

【0543】

参考例 179

50

4 - (1 - メチル - 5 - { 5 - [メチル (トルエン - 4 - スルホニル) アミノ] ピリジン - 2 - イルオキシ } - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

¹H - NMR (C D C l 3) p p m :

1 . 4 9 (9 H , s) , 2 . 4 2 (3 H , s) , 3 . 1 5 (3 H , s) , 3 . 5 0 (4 H , b r s) , 3 . 7 5 (4 H , t , J = 4 . 9 H z) , 3 . 8 5 (3 H , s) , 6 . 5 7 (1 H , s) , 6 . 8 4 (1 H , d , J = 8 . 9 H z) , 7 . 0 9 (1 H , d d , J = 9 . 1 H z , 2 . 1 H z) , 7 . 2 6 - 7 . 2 8 (2 H , m) , 7 . 3 8 - 7 . 3 9 (2 H , m) , 7 . 4 8 - 7 . 5 2 (3 H , m) , 7 . 7 5 (1 H , d , J = 2 . 6 H z) 。

【 0 5 4 4 】

10

参考例 1 8 0

6 - [5 - (t - ブトキシカルボニルメチルアミノ) ピリミジン - 2 - イルオキシ] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

¹H - NMR (C D C l 3) p p m :

1 . 4 1 (3 H , t , J = 7 . 1 H z) , 1 . 4 6 (9 H , s) , 3 . 2 7 (3 H , s) , 4 . 0 4 (3 H , s) , 4 . 3 8 (2 H , q , J = 7 . 1 H z) , 6 . 9 9 (1 H , d d , J = 8 . 6 H z , 2 . 0 H z) , 7 . 2 2 (1 H , d , J = 2 . 0 H z) , 7 . 3 1 (1 H , d , J = 0 . 8 H z) , 7 . 6 9 (1 H , d , J = 8 . 7 H z) , 8 . 4 8 (2 H , s) 。

【 0 5 4 5 】

20

参考例 1 8 1

1 - メトキシメチル - 6 - { 5 - [メチル (4 - ニトロベンゾイル) アミノ] ピリジン - 2 - イルオキシ } - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

¹H - NMR (C D C l 3) p p m :

1 . 4 1 (3 H , t , J = 7 . 3 H z) , 3 . 2 8 (3 H , s) , 3 . 5 0 (3 H , s) , 4 . 3 8 (2 H , q , J = 7 . 1 H z) , 5 . 9 1 (2 H , s) , 6 . 8 9 (1 H , d , J = 9 . 7 H z) , 6 . 9 3 (1 H , d d , J = 8 . 9 H z , 1 . 9 H z) , 7 . 2 7 (1 H , s) , 7 . 3 4 (1 H , d , J = 0 . 7 H z) , 7 . 4 6 (3 H , d , J = 8 . 2 H z) , 7 . 6 6 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 8 4 (1 H , s) , 8 . 1 1 (2 H , d , J = 8 . 6 H z) 。

【 0 5 4 6 】

30

参考例 1 8 2

6 - [5 - (メタンズルホニルメチルアミノ) ピリジン - 2 - イルオキシ] インドール - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - t - ブチルエステル 2 - エチルエステル

¹H - NMR (C D C l 3) p p m :

1 . 4 0 (3 H , t , J = 7 . 1 H z) , 1 . 5 9 (9 H , s) , 2 . 8 8 (3 H , s) , 3 . 3 2 (3 H , s) , 4 . 3 8 (2 H , q , J = 7 . 1 H z) , 6 . 9 7 (1 H , d , J = 8 . 9 H z) , 7 . 0 7 (1 H , d d , J = 8 . 6 H z , 2 . 3 H z) , 7 . 1 1 (1 H , d , J = 0 . 7 H z) , 7 . 6 1 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 7 6 (1 H , d d , J = 8 . 9 H z , 3 . 0 H z) , 7 . 9 1 (1 H , d , J = 2 . 0 H z) , 8 . 1 5 (1 H , d , J = 2 . 6 H z) 。

【 0 5 4 7 】

40

参考例 1 8 3

1 - メチル - 6 - { 5 - [メチル (4 - ニトロベンゾイル) アミノ] ピリジン - 2 - イルオキシ } - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

¹H - NMR (C D C l 3) p p m :

1 . 3 0 (3 H , t , J = 7 . 3 H z) , 2 . 7 9 (3 H , s) , 3 . 0 9 (1 H , d d , J = 1 6 . 8 H z , 9 . 2 H z) , 3 . 3 2 (1 H , d d , J = 1 6 . 2 H z , 1 0 . 2 H z) , 3 . 4 8 (3 H , s) , 4 . 1 3 (1 H , d d , J = 9 . 5 H z , 8 . 1 H z) , 4 . 2 1 - 4 . 2 9 (2 H , m) , 6 . 1 5 (1 H , d , J = 2 . 0 H z) , 6 . 3

50

3 (1 H , d d , J = 7 . 9 H z , 2 . 0 H z) , 6 . 7 9 (1 H , d , J = 8 . 9 H z) , 6 . 9 8 (1 H , d , J = 7 . 9 H z) , 7 . 4 0 (1 H , s) , 7 . 4 5 (2 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 8 5 (1 H , s) , 8 . 0 8 (2 H , d , J = 8 . 6 H z)
。

【 0 5 4 8 】

参考例 1 8 4

メチル [4 - メチル - 6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] カルバミン酸 t - ブチルエステル

1 H - NMR (C D C l 3) p p m :

1 . 3 5 (5 H , s) , 1 . 6 1 (4 H , s) , 2 . 2 1 (3 H , s) , 2 . 4 8 (4 H , b r s) , 3 . 1 5 (3 H , s) , 3 . 5 1 (2 H , s) , 3 . 7 8 (7 H , s) , 4 . 3 5 (2 H , q , J = 8 . 1 H z) , 6 . 5 8 (1 H , s) , 6 . 7 5 (1 H , s) , 6 . 9 1 - 6 . 9 2 (3 H , m) , 7 . 1 3 (1 H , s) , 7 . 2 7 - 7 . 2 9 (2 H , m) , 7 . 6 0 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 9 1 (1 H , s) 。

【 0 5 4 9 】

参考例 1 8 5

6 - { 5 - [(3 , 4 - ジクロロベンゼンスルホニル) メチルアミノ] - 4 - メチルピリジン - 2 - イルオキシ } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸の製造

6 - [5 - (3 , 4 - ジクロロベンゼンスルホニルアミノ) - 4 - メチルピリジン - 2 - イルオキシ] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル (3 . 1 g , 5 . 8 0 m m o l) を D M F (3 0 m l) に溶解し、60%水素化ナトリウム (0 . 3 0 2 g , 7 . 5 4 m m o l) を加え、0 でしばらく攪拌した後ヨウ化メチル (0 . 3 9 9 m l , 6 . 3 8 m m o l) を加え0 で1時間攪拌した。氷冷下反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を分取し1M塩酸、飽和食塩水で洗浄し溶媒を留去した。残渣をエタノール (3 0 m l) に懸濁し、5M水酸化ナトリウム水溶液 (3 . 4 8 m l , 1 7 . 4 0 m m o l) を加え1時間加熱還流した。反応液を濃縮し、残渣に水、6M塩酸を加え、析出物を濾取、乾燥し3.03gの標題化合物を得た。

性状：白色粉末

1 H - NMR (D M S O - d 6) p p m :

2 . 2 9 (3 H , s) , 3 . 1 7 (3 H , s) , 4 . 0 1 (3 H , s) , 6 . 7 3 - 6 . 7 7 (2 H , m) , 6 . 9 1 (1 H , s) , 7 . 1 8 (1 H , d , J = 1 . 3 H z) , 7 . 5 1 (2 H , d , J = 8 . 9 H z) , 7 . 6 4 (1 H , d d , J = 8 . 4 H z , 2 . 1 H z) , 7 . 9 0 - 7 . 9 2 (2 H , m) 。

【 0 5 5 0 】

参考例 1 8 6

N - { 6 - [1 - メチル - 2 - (ピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドの製造

4 - { 1 - メチル - 5 - [5 - (4 - トリフルオロメチルベンゾイルアミノ) ピリジン - 2 - イルオキシ] - 1 H - インドール - 2 - カルボニル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル (2 . 7 5 g , 4 . 4 1 m m o l) に氷冷下、トリフルオロ酢酸 (1 6 m l) を加え、反応溶液を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に5M水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性としてジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して2.03gの標題化合物を得た。

性状：黄色アモルファス粉末

1 H - NMR (C D C l 3) p p m :

2 . 9 2 (4 H , b r s) , 3 . 7 5 (4 H , b r s) , 3 . 8 1 (3 H , s) , 6 . 5 4 (1 H , s) , 6 . 8 9 (1 H , d , J = 8 . 9 H z) , 7 . 0 8 (1 H , d d , J = 8 . 9 H z , 2 . 2 H z) , 7 . 3 7 - 7 . 3 4 (2 H , m) , 7 . 7 3 (2 H , d , J

10

20

30

40

50

= 8.1 Hz), 7.99 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.14 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.7 Hz), 8.23 (1H, s), 8.26 (1H, d, J = 2.7 Hz)。

【0551】

適当な出発原料を用い、参考例186と同様にして以下の化合物を製造した。

【0552】

参考例187

N - { 6 - [1 - エチル - 2 - (ピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

1.38 (3 H , t , J = 7.0 Hz) , 2.96 (4 H , brs) , 3.45 (3 H , s) , 3.80 (4 H , brs) , 4.29 (2 H , q , J = 7.0 Hz) , 6.50 (1 H , s) , 6.81 (1 H , d , J = 8.9 Hz) , 6.99 (1 H , dd , J = 8.9 Hz , 2.4 Hz) , 7.50 - 7.28 (7 H , m) , 7.82 (1 H , s) 。

【0553】

参考例188

3 , 4 - ジクロロ - N - { 6 - [1 - メチル - 2 - (ピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } ベンズアミド

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

2.76 (4 H , brs) , 3.57 (4 H , brs) , 3.77 (3 H , s) , 6.61 (1 H , s) , 6.99 (1 H , d , J = 9.7 Hz) , 7.03 (1 H , dd , J = 8.9 Hz , 2.2 Hz) , 7.33 (1 H , d , J = 2.4 Hz) , 7.55 (1 H , d , J = 8.9 Hz) , 7.83 (1 H , d , J = 8.4 Hz) , 7.94 (1 H , dd , J = 8.4 Hz , 1.9 Hz) , 8.15 (1 H , dd , J = 8.9 Hz , 2.4 Hz) , 8.22 (1 H , d , J = 1.9 Hz) , 8.44 (1 H , d , J = 2.4 Hz) 。

【0554】

参考例189

N - { 4 - メチル - 6 - [1 - メチル - 2 - (ピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

2.26 (3 H , s) , 2.92 (4 H , brs) , 3.74 (4 H , brs) , 3.82 (3 H , s) , 6.54 (1 H , s) , 6.74 (1 H , s) , 7.09 (1 H , dd , J = 2.2 Hz , 8.9 Hz) , 7.35 (1 H , d , J = 5.1 Hz) , 7.36 (1 H , s) , 7.75 (1 H , s) , 7.76 (2 H , d , J = 8.1 Hz) , 8.03 (2 H , d , J = 8.1 Hz) , 8.25 (1 H , s) 。

【0555】

参考例190

N - メチル - N - { 4 - メチル - 6 - [1 - メチル - 2 - (ピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

2.23 (3 H , s) , 2.91 (4 H , brs) , 3.37 (3 H , s) , 3.73 (4 H , brs) , 3.83 (3 H , s) , 6.53 (1 H , s) , 6.67 (1 H , s) , 6.99 (1 H , dd , J = 1.9 Hz , 8.9 Hz) , 7.24 - 7.28 (1 H , m) , 7.32 - 7.37 (3 H , m) , 7.46 (2 H , d , J = 8.6 Hz) , 7.80 (1 H , s) 。

【0556】

参考例191

10

20

30

40

50

3, 4 - ジクロロ - N - { 4 - メチル - 6 - [1 - メチル - 2 - (ピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } ベンズアミド

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

2.16 (3 H , s) , 2.94 (4 H , brs) , 3.77 (7 H , brs) , 6.49 (1 H , s) , 6.65 (1 H , s) , 7.07 (1 H , dd , J = 2.4 Hz , 8.9 Hz) , 7.29 (1 H , s) , 7.32 (1 H , d , J = 2.2 Hz) , 7.55 (1 H , d , J = 8.4 Hz) , 7.76 (1 H , dd , J = 1.6 Hz , 8.1 Hz) , 8.05 - 8.10 (3 H , m) 。

【 0557 】

参考例 192

N - { 2 - メチル - 6 - [1 - メチル - 2 - (ピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド

¹H - NMR (DMSO - d₆) ppm :

2.59 (3 H , s) , 2.74 (4 H , brs) , 3.57 (4 H , brs) , 3.77 (3 H , s) , 6.61 (1 H , s) , 6.75 (1 H , d , J = 8.4 Hz) , 7.05 (1 H , dd , J = 2.2 Hz , 8.9 Hz) , 7.34 (1 H , d , J = 2.2 Hz) , 7.56 (1 H , d , J = 8.9 Hz) , 7.73 (1 H , d , J = 8.6 Hz) , 7.92 (2 H , d , J = 8.1 Hz) , 8.17 (2 H , d , J = 8.1 Hz) , 10.21 (1 H , s) 。

【 0558 】

参考例 193

N - メチル - N - { 2 - メチル - 6 - [1 - メチル - 2 - (ピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

2.32 (3 H , s) , 2.92 (4 H , brs) , 3.38 (3 H , s) , 3.75 (4 H , brs) , 3.84 (3 H , s) , 6.45 (1 H , d , J = 8.6 Hz) , 6.54 (1 H , s) , 7.01 (1 H , dd , J = 2.2 Hz , 8.6 Hz) , 7.24 - 7.39 (5 H , m) , 7.46 (2 H , d , J = 8.4 Hz) 。

【 0559 】

参考例 194

3, 4 - ジクロロ - N - メチル - N - { 4 - メチル - 6 - [1 - メチル - 2 - (ピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } ベンズアミド

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

2.22 (3 H , s) , 2.92 (4 H , brs) , 3.35 (3 H , s) , 3.74 (4 H , brs) , 3.83 (3 H , s) , 6.55 (1 H , s) , 6.69 (1 H , s) , 7.01 (1 H , t , J = 1.9 Hz) , 7.04 (1 H , t , J = 1.9 Hz) , 7.24 - 7.39 (4 H , m) , 7.81 (1 H , s) 。

【 0560 】

参考例 195

3, 4 - ジクロロ - N - { 2 - メチル - 6 - [1 - メチル - 2 - (ピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } ベンズアミド

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

2.38 (3 H , s) , 2.93 (4 H , brs) , 3.77 (7 H , s) , 6.47 - 6.49 (2 H , m) , 7.08 (1 H , dd , J = 2.2 Hz , 8.9 Hz) , 7.25 - 7.33 (2 H , m) , 7.57 (1 H , d , J = 8.4 Hz) , 7.70 (1 H , d , J = 7.6 Hz) , 7.76 (1 H , dd , J = 1.6 Hz , 8.4 Hz) , 8.02 (1 H , s) , 8.06 (1 H , d , J = 1.9 Hz) 。

10

20

30

40

50

【0561】

参考例196

3,4-ジクロロ-N-メチル-N-{2-メチル-6-[1-メチル-2-(ピペラジン-1-カルボニル)-1H-インドール-5-イルオキシ]ピリジン-3-イル}ベンズアミド

¹H-NMR(CDC13) ppm:

2.30(3H, s), 2.88-2.95(4H, m), 3.35(3H, s), 3.75(4H, brs), 3.85(3H, s), 6.50(1H, d, J=8.4Hz), 6.55(1H, s), 7.04(2H, d, J=8.4Hz), 7.25-7.42(5H, m).

10

【0562】

参考例197

N-{2-[1-メチル-2-(ピペラジン-1-カルボニル)-1H-インドール-5-イルオキシ]ピリミジン-5-イル}-4-トリフルオロメチルベンズアミド

¹H-NMR(CDC13+CD3OD) ppm:

3.00(4H, brs), 3.84(7H, s), 6.61(1H, s), 7.15(1H, dd, J=2.4Hz, 8.9Hz), 7.40-7.43(2H, m), 7.75(2H, d, J=8.4Hz), 8.07(2H, d, J=8.1Hz), 8.92(2H, s).

20

【0563】

参考例198

3,4-ジクロロ-N-{2-[1-メチル-2-(ピペラジン-1-カルボニル)-1H-インドール-5-イルオキシ]ピリミジン-5-イル}ベンズアミド

¹H-NMR(CDC13) ppm:

2.91(4H, brs), 3.73(4H, brs), 3.80(2H, s), 6.55(1H, s), 7.12(1H, dd, J=2.4Hz, 8.9Hz), 7.36(1H, d, J=8.9Hz), 7.40(1H, d, J=2.2Hz), 7.53(1H, d, J=8.4Hz), 7.71(1H, dd, J=2.2Hz, 8.4Hz), 8.00(1H, d, J=2.2Hz), 8.39(1H, brs), 8.82(2H, s).

30

【0564】

参考例199

N-{6-[1-メチル-2-((R)-2-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1H-インドール-5-イルオキシ]ピリジン-3-イル}-4-トリフルオロメチルベンズアミド

¹H-NMR(CDC13) ppm:

1.38(3H, d, J=7.0Hz), 2.75(1H, dt, J=3.2Hz, 12.2Hz), 2.85(1H, d, J=11.6Hz), 2.96(1H, dd, J=3.8Hz, 12.4Hz), 3.04(1H, d, J=11.6Hz), 3.23(1H, t, J=12.2Hz), 3.79(3H, s), 4.18(1H, d, J=12.7Hz), 4.60(1H, brs), 6.51(1H, d, J=0.5Hz), 6.89(1H, d, J=8.9Hz), 7.07(1H, dd, J=2.2Hz, 8.9Hz), 7.33-7.36(2H, m), 7.73(2H, d, J=8.1Hz), 7.98(2H, d, J=8.1Hz), 8.11-8.15(2H, m), 8.25(1H, d, J=2.4Hz).

40

【0565】

参考例200

N-メチル-N-{6-[1-メチル-2-((R)-2-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1H-インドール-5-イルオキシ]ピリジン-3-イル}-4-トリフルオロメチルベンズアミド

¹H-NMR(CDC13) ppm:

50

1.38 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.70 - 3.06 (4H, m), 3.23 (1H, t, J = 12.1 Hz), 3.47 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.18 (1H, d, J = 12.1 Hz), 4.59 (1H, brs), 6.51 (1H, s), 6.82 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 2.2 Hz, 8.9 Hz), 7.29 - 7.41 (5H, m), 7.50 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.82 (1H, s)。

【0566】

参考例201

N - { 6 - [1 - メチル - 2 - ((S) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド

10

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

1.37 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.68 - 3.05 (4H, m), 3.18 - 3.26 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.13 (1H, brs), 4.56 (1H, brs), 6.49 (1H, s), 6.84 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 8.6 Hz), 7.30 - 7.33 (2H, m), 7.68 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.97 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.26 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.43 (1H, brs)。

【0567】

20

参考例202

N - メチル - N - { 6 - [1 - メチル - 2 - ((S) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

1.38 (3H, d, J = 7.0 Hz), 2.70 - 3.06 (5H, m), 3.23 (1H, t, J = 12.4 Hz), 3.47 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.18 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.58 (1H, brs), 6.51 (1H, s), 6.82 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 2.2 Hz, 8.9 Hz), 7.29 - 7.41 (5H, m), 7.50 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.82 (1H, s)。

30

【0568】

参考例203

N - メチル - N - { 6 - [1 - メチル - 2 - (ピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

2.92 (4H, brs), 3.48 (3H, s), 3.74 (4H, brs), 3.77 (3H, s), 6.57 (1H, d, J = 0.8 Hz), 6.85 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.86 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.07 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.40 - 7.42 (3H, m), 7.50 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.85 (1H, s)。

40

【0569】

参考例204

N - { 6 - [1, 4 - ジメチル - 2 - (ピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

2.19 (3H, s), 2.92 (4H, brs), 3.48 (3H, s), 3.74 (4H, brs), 3.81 (3H, s), 6.56 (1H, s), 6.81 (1H, d,

50

$J = 8.6 \text{ Hz}$), $6.97 (1 \text{ H}, d, J = 8.6 \text{ Hz})$, $7.20 (1 \text{ H}, d, J = 8.9 \text{ Hz})$, $7.36 - 7.49 (5 \text{ H}, m)$, $7.75 (1 \text{ H}, s)$ 。

【0570】

参考例205

N - メチル - N - { 6 - [1 - メチル - 2 - (ピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - 4 - トリフルオロメトキシベンズアミド

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3) \text{ ppm} :$

$2.92 (4 \text{ H}, s)$, $3.47 (3 \text{ H}, s)$, $3.73 - 3.77 (7 \text{ H}, m)$, $6.58 (1 \text{ H}, s)$, $6.86 (2 \text{ H}, dd, J = 8.9 \text{ Hz}, 2.6 \text{ Hz})$, $7.06 - 7.09 (3 \text{ H}, m)$, $7.35 (2 \text{ H}, d, J = 8.6 \text{ Hz})$, $7.41 (1 \text{ H}, dd, J = 8.6 \text{ Hz}, 2.6 \text{ Hz})$, $7.59 (1 \text{ H}, d, J = 8.6 \text{ Hz})$, $7.86 (1 \text{ H}, d, J = 2.6 \text{ Hz})$ 。

10

【0571】

参考例206

N - { 6 - [1 - メチル - 2 - (ピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3) \text{ ppm} :$

$1.26 (1 \text{ H}, brs)$, $2.90 (4 \text{ H}, brs)$, $3.71 (7 \text{ H}, s)$, $6.54 (1 \text{ H}, s)$, $6.88 (1 \text{ H}, d, J = 8.6 \text{ Hz})$, $6.90 (1 \text{ H}, dd, J = 8.5 \text{ Hz}, 2.1 \text{ Hz})$, $7.08 (1 \text{ H}, d, J = 1.5 \text{ Hz})$, $7.57 (1 \text{ H}, d, J = 8.6 \text{ Hz})$, $7.66 (2 \text{ H}, d, J = 8.1 \text{ Hz})$, $7.96 (2 \text{ H}, d, J = 8.2 \text{ Hz})$, $8.12 (1 \text{ H}, dd, J = 8.8 \text{ Hz}, 2.6 \text{ Hz})$, $8.30 (1 \text{ H}, d, J = 2.6 \text{ Hz})$, $8.69 (1 \text{ H}, s)$ 。

20

【0572】

参考例207

N - メチル - N - { 6 - [1 - メチル - 2 - (ピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3) \text{ ppm} :$

$1.59 (1 \text{ H}, brs)$, $2.92 (4 \text{ H}, brs)$, $3.47 (3 \text{ H}, s)$, $3.74 (4 \text{ H}, brs)$, $3.83 (3 \text{ H}, s)$, $6.54 (1 \text{ H}, s)$, $6.82 (1 \text{ H}, d, J = 8.7 \text{ Hz})$, $7.01 (1 \text{ H}, dd, J = 8.7 \text{ Hz}, 2.2 \text{ Hz})$, $7.30 (1 \text{ H}, d, J = 2.2 \text{ Hz})$, $7.35 (1 \text{ H}, d, J = 8.9 \text{ Hz})$, $7.36 - 7.46 (1 \text{ H}, m)$, $7.40 (2 \text{ H}, d, J = 8.1 \text{ Hz})$, $7.50 (2 \text{ H}, d, J = 8.1 \text{ Hz})$, $7.83 (1 \text{ H}, brs)$ 。

30

【0573】

参考例208

3, 4 - ジクロロ - N - メチル - N - { 6 - [1 - メチル - 2 - (ピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } ベンズアミド

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3) \text{ ppm} :$

$1.66 (1 \text{ H}, s)$, $2.92 (4 \text{ H}, brs)$, $3.45 (3 \text{ H}, s)$, $3.74 (4 \text{ H}, brs)$, $3.84 (3 \text{ H}, s)$, $6.56 (1 \text{ H}, s)$, $6.85 (1 \text{ H}, d, J = 8.8 \text{ Hz})$, $7.03 (1 \text{ H}, dd, J = 8.9 \text{ Hz}, 2.2 \text{ Hz})$, $7.07 (1 \text{ H}, dd, J = 8.3 \text{ Hz}, 2.0 \text{ Hz})$, $7.29 (1 \text{ H}, d, J = 8.3 \text{ Hz})$, $7.33 (1 \text{ H}, d, J = 2.2 \text{ Hz})$, $7.37 (1 \text{ H}, d, J = 8.9 \text{ Hz})$, $7.41 (1 \text{ H}, dd, J = 8.8 \text{ Hz}, 2.0 \text{ Hz})$, $7.42 (1 \text{ H}, d, J = 2.0 \text{ Hz})$, $7.83 (1 \text{ H}, d, J = 2.5 \text{ Hz})$ 。

40

【0574】

参考例209

50

[1 - メチル - 5 - (5 - ニトロピリジン - 2 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 2 - イル] ピペラジン - 1 - イルメタノン

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

1 . 6 4 (1 H , b r s) , 2 . 9 3 (4 H , b r s) , 3 . 7 5 (4 H , b r s) , 3 . 8 6 (3 H , s) , 6 . 5 8 (1 H , s) , 7 . 0 2 (1 H , d , J = 9 . 0 H z) , 7 . 0 7 (1 H , d d , J = 8 . 9 H z , 2 . 3 H z) , 7 . 3 9 (1 H , d , J = 2 . 3 H z) , 7 . 4 2 (1 H , d , J = 8 . 9 H z) , 8 . 4 5 (1 H , d d , J = 9 . 0 H z , 2 . 8 H z) , 9 . 0 4 (1 H , d , J = 2 . 8 H z) 。

【 0 5 7 5 】

参考例 2 1 0

3 , 4 - ジクロロ - N - { 6 - [1 - メチル - 2 - (ピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } ベンゼンスルホンアミドトリフルオロ酢酸塩

¹H - NMR (DMSO - d₆) ppm :

3 . 2 1 (4 H , b r s) , 3 . 7 9 (3 H , s) , 3 . 8 5 (4 H , b r s) , 6 . 7 4 (1 H , s) , 6 . 9 1 (1 H , d , J = 8 . 8 H z) , 7 . 0 1 (1 H , d d , J = 8 . 8 H z , 2 . 2 H z) , 7 . 3 1 (1 H , d , J = 2 . 2 H z) , 7 . 5 1 (1 H , d d , J = 8 . 8 H z , 2 . 8 H z) , 7 . 5 2 (1 H , d , J = 8 . 8 H z) , 7 . 6 3 (1 H , d d , J = 8 . 6 H z , 2 . 2 H z) , 7 . 7 6 (1 H , d , J = 2 . 8 H z) , 7 . 8 7 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 8 9 (1 H , d , J = 2 . 2 H z) , 8 . 9 3 (1 H , b r s) , 1 0 . 4 1 (1 H , s) 。

【 0 5 7 6 】

参考例 2 1 1

N - { 6 - [1 - メチル - 2 - (ピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - 4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミドトリフルオロ酢酸塩

¹H - NMR (DMSO - d₆) ppm :

3 . 2 1 (4 H , b r s) , 3 . 7 9 (3 H , s) , 3 . 8 5 (4 H , b r s) , 6 . 7 3 (1 H , s) , 6 . 9 0 (1 H , d , J = 8 . 7 H z) , 7 . 0 0 (1 H , d d , J = 8 . 9 H z , 2 . 3 H z) , 7 . 3 0 (1 H , d , J = 2 . 3 H z) , 7 . 5 1 (1 H , d d , J = 8 . 7 H z , 2 . 8 H z) , 7 . 5 4 (1 H , d , J = 8 . 9 H z) , 7 . 7 6 (1 H , d , J = 2 . 8 H z) , 7 . 9 2 (2 H , d , J = 8 . 4 H z) , 7 . 9 8 (2 H , d , J = 8 . 4 H z) , 8 . 9 0 (1 H , b r s) , 1 0 . 4 9 (1 H , s) 。

【 0 5 7 7 】

参考例 2 1 2

(5 - { 5 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチルアミノ] ピリジン - 2 - イルオキシ } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イルメタノン

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

1 . 7 3 (1 H , b r s) , 2 . 9 2 (4 H , b r s) , 3 . 2 4 (3 H , s) , 3 . 7 5 (4 H , b r s) , 3 . 8 5 (3 H , s) , 6 . 5 7 (1 H , s) , 6 . 5 8 (1 H , d d , J = 8 . 9 H z , 2 . 8 H z) , 6 . 8 3 (1 H , d , J = 2 . 8 H z) , 6 . 9 0 (1 H , d , J = 8 . 7 H z) , 7 . 1 2 (1 H , d d , J = 8 . 7 H z , 2 . 3 H z) , 7 . 2 1 (1 H , d , J = 8 . 9 H z) , 7 . 3 8 (1 H , d , J = 8 . 7 H z) , 7 . 4 0 (1 H , s) , 7 . 4 5 (1 H , d d , J = 8 . 7 H z , 2 . 5 H z) , 8 . 0 0 (1 H , d , J = 2 . 5 H z) 。

【 0 5 7 8 】

参考例 2 1 3

(4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) [5 - (5 - エチルアミノピリジン - 2 - イルオキシ) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル] メタノン

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

10

20

30

40

50

1.30 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.21 (5H, brs), 3.22 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.81 (3H, s), 4.23 (4H, brs), 4.24 (2H, s), 6.55 (1H, s), 6.84 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 8.9 Hz, 2.3 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.35 - 7.50 (6H, m), 7.95 (1H, d, J = 3.0 Hz)。

【0579】

参考例 214

(1-メチル-5-{5-[メチル(4-トリフルオロメチルフェニル)アミノ]ピリジン-2-イルオキシ}-1H-インドール-2-イル)ピペラジン-1-イルメタノン
1H-NMR (CDCl₃) ppm:

1.80 (1H, brs), 2.93 (4H, brs), 3.31 (3H, s), 3.76 (4H, brs), 3.85 (3H, s), 6.57 (1H, s), 6.75 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.92 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 8.7 Hz, 2.1 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.40 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 8.7 Hz, 2.8 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.8 Hz)。

【0580】

参考例 215

(4-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルメチルピペラジン-1-イル)[5-(5-エチルアミノピリジン-2-イルオキシ)-1-メチル-1H-インドール-2-イル]メタノン

1H-NMR (CDCl₃) ppm:

1.25 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.47 (4H, brs), 3.12 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.35 (1H, brs), 3.45 (2H, s), 3.76 (4H, brs), 3.82 (3H, s), 5.95 (2H, s), 6.51 (1H, s), 6.74 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.74 (2H, s), 6.86 (1H, s), 6.97 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.8 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 8.9 Hz, 2.3 Hz), 7.28 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.61 (1H, d, J = 2.8 Hz)。

【0581】

参考例 216

2-クロロ-N-メチル-N-{6-[1-メチル-2-(ピペラジン-1-カルボニル)-1H-インドール-6-イルオキシ]ピリジン-3-イル}-4-トリフルオロメチルベンズアミド

1H-NMR (CDCl₃) ppm:

2.92 (4H, s), 3.49 (3H, s), 3.75 - 3.80 (7H, m), 6.58 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.78 - 6.83 (2H, m), 7.04 (1H, s), 7.31 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.48 - 7.83 (3H, m), 7.92 (1H, d, J = 2.6 Hz)。

【0582】

参考例 217

2-クロロ-N-{6-[1-メチル-2-(ピペラジン-1-カルボニル)-1H-インドール-6-イルオキシ]ピリジン-3-イル}-4-トリフルオロメチルベンズアミド

1H-NMR (CDCl₃) ppm:

2.91 (4H, brs), 3.73 (4H, brs), 3.76 (3H, s), 6.56 (1H, s), 6.92 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.0 Hz), 6.93 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.12 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.71 (1H, s)

10

20

30

40

50

, 7.82 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.18 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.7 Hz), 8.20 (1H, s), 8.28 (1H, d, J = 2.7 Hz)。

【0583】

参考例218

[1-メチル-6-(5-ニトロピリジン-2-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]ピペラジン-1-イルメタノン

¹H-NMR (CDCl₃) ppm:

2.95 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.79 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.81 (3H, s), 6.62 (1H, s), 6.93 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.0 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.16 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.47 (1H, dd, J = 8.9 Hz, 2.6 Hz), 9.05 (1H, d, J = 2.6 Hz)。

10

【0584】

参考例219

[1-メチル-6-(5-メチルアミノピリジン-2-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]{4-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン

¹H-NMR (CDCl₃) ppm:

2.47 (4H, br s), 2.84 (3H, s), 3.50 (2H, s), 3.57 (1H, br s), 3.75 (7H, s), 4.35 (2H, q, J = 8.1 Hz), 6.55 (1H, s), 6.80 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.88 (1H, dd, J = 8.5 Hz, 1.9 Hz), 6.91 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 8.5 Hz, 3.0 Hz), 7.04 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.64 (1H, d, J = 3.0 Hz)。

20

【0585】

参考例220

3,4-ジクロロ-N-メチル-N-{6-[1-メチル-2-(ピペラジン-1-カルボニル)-1H-インドール-6-イルオキシ]ピリジン-3-イル}ベンズアミド

¹H-NMR (CDCl₃) ppm:

1.27 (1H, s), 2.92 (4H, t, J = 5.1 Hz), 3.46 (3H, s), 3.74 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.78 (3H, s), 6.58 (1H, d, J = 0.8 Hz), 6.876 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 1.4 Hz), 6.879 (1H, dd, J = 8.9 Hz, 1.6 Hz), 7.086 (1H, dd, J = 8.1 Hz, 2.2 Hz), 7.090 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.30 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.42 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.7 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 0.5 Hz), 7.85 (1H, d, J = 2.8 Hz)。

30

【0586】

参考例221

2-メチル-N-{6-[1-メチル-2-(ピペラジン-1-カルボニル)-1H-インドール-6-イルオキシ]ピリジン-3-イル}-4-トリフルオロメチルベンズアミド

¹H-NMR (CDCl₃) ppm:

1.59 (1H, s), 2.56 (3H, s), 2.92 (4H, t, J = 4.5 Hz), 3.75 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.79 (3H, s), 6.58 (1H, d, J = 0.7 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 1.9 Hz), 6.95 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.14 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.48-7.63 (5H, m), 8.21-8.25 (2H, m)。

40

【0587】

50

参考例 2 2 2

3, 4 - ジクロロ - N - { 6 - [1 - メチル - 2 - (ピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } ベンズアミド

¹H - NMR (DMSO - d₆) ppm :

2 . 77 (4 H , t , J = 4 . 5 Hz) , 3 . 38 (1 H , b r s) , 3 . 59 (4 H , t , J = 4 . 5 Hz) , 3 . 71 (3 H , s) , 6 . 66 (1 H , d , J = 0 . 5 Hz) , 6 . 88 (1 H , d d , J = 8 . 6 Hz , 2 . 0 Hz) , 7 . 03 (1 H , d , J = 8 . 9 Hz) , 7 . 32 (1 H , d , J = 2 . 0 Hz) , 7 . 61 (1 H , d , J = 8 . 6 Hz) , 7 . 83 (1 H , d , J = 8 . 4 Hz) , 7 . 95 (1 H , d d , J = 8 . 5 Hz , 2 . 1 Hz) , 8 . 18 (1 H , d d , J = 8 . 9 Hz , 2 . 6 Hz) , 8 . 22 (1 H , d , J = 2 . 0 Hz) , 8 . 47 (1 H , d , J = 2 . 5 Hz) , 10 . 53 (1 H , b r s) .

【 0 5 8 8 】

参考例 2 2 3

3, 4 - ジクロロ - N - { 6 - [1 - メチル - 2 - (ピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } ベンゼンスルホンアミド塩酸塩

¹H - NMR (DMSO - d₆) ppm :

3 . 21 (4 H , s) , 3 . 72 (3 H , s) , 3 . 88 (4 H , s) , 6 . 80 (1 H , s) , 6 . 84 (1 H , d d , J = 8 . 6 Hz , 2 . 0 Hz) , 6 . 95 (1 H , d , J = 8 . 6 Hz) , 7 . 31 (1 H , d , J = 2 . 0 Hz) , 7 . 53 - 7 . 67 (3 H , m) , 7 . 80 (1 H , d , J = 2 . 3 Hz) , 7 . 87 (1 H , d , J = 8 . 6 Hz) , 7 . 91 (1 H , d , J = 2 . 3 Hz) , 9 . 15 (2 H , b r s) , 10 . 48 (1 H , s) .

【 0 5 8 9 】

参考例 2 2 4

3, 4 - ジクロロ - N - メチル - N - { 6 - [1 - メチル - 2 - (ピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } ベンゼンスルホンアミド塩酸塩

¹H - NMR (DMSO - d₆) ppm :

3 . 18 (3 H , s) , 3 . 18 - 3 . 25 (4 H , m) , 3 . 75 (3 H , s) , 3 . 85 - 3 . 89 (4 H , m) , 6 . 82 (1 H , s) , 6 . 90 (1 H , d d , J = 8 . 6 Hz , 2 . 0 Hz) , 7 . 01 (1 H , d , J = 8 . 9 Hz) , 7 . 39 (1 H , d , J = 1 . 6 Hz) , 7 . 48 (1 H , d d , J = 8 . 6 Hz , 2 . 0 Hz) , 7 . 64 (2 H , d d , J = 8 . 9 Hz , 2 . 6 Hz) , 7 . 77 (1 H , d , J = 2 . 0 Hz) , 7 . 90 (1 H , d , J = 8 . 2 Hz) , 7 . 95 (1 H , d , J = 2 . 6 Hz) , 9 . 20 (2 H , s) .

【 0 5 9 0 】

参考例 2 2 5

2 - フルオロ - N - メチル - N - { 6 - [1 - メチル - 2 - (ピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド塩酸塩

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

3 . 32 (4 H , b r s) , 3 . 48 (3 H , s) , 3 . 78 (3 H , s) , 4 . 19 (4 H , b r s) , 6 . 63 (1 H , s) , 6 . 86 (2 H , d , J = 8 . 9 Hz) , 7 . 08 (1 H , s) , 7 . 14 (1 H , d , J = 8 . 9 Hz) , 7 . 35 (1 H , d , J = 7 . 3 Hz) , 7 . 45 - 7 . 52 (2 H , m) , 7 . 61 (1 H , d , J = 8 . 6 Hz) , 7 . 82 (1 H , s) , 10 . 28 (2 H , b r s) .

【 0 5 9 1 】

参考例 2 2 6

N - { 6 - [1 - メチル - 2 - (ピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 6

10

20

30

40

50

- イルオキシ]ピリジン - 3 - イル} - 4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド
塩酸塩

¹H - NMR (DMSO - d₆) ppm:

3.19 (4H, s), 3.72 (3H, s), 3.90 (4H, s), 6.80 - 6.85 (2H, m), 6.94 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.30 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.53 - 7.62 (2H, m), 7.81 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.97 (4H, dd, J = 12.5 Hz, 8.9 Hz), 9.48 (2H, brs), 10.63 (1H, s)。

【0592】

参考例 227

N - メチル - N - {6 - [1 - メチル - 2 - (ピペラジン - 1 - カルボニル) - 1H - インドール - 5 - イルオキシ]ピリジン - 3 - イル} - 4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド塩酸塩

¹H - NMR (DMSO - d₆) ppm:

3.17 - 3.19 (7H, m), 3.32 (1H, s), 3.80 (3H, s), 3.88 (4H, brs), 6.76 (1H, s), 6.96 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 8.9 Hz, 2.3 Hz), 7.38 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.58 (2H, dt, J = 8.9 Hz, 1.2 Hz), 7.79 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.91 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.01 (2H, d, J = 8.2 Hz), 9.30 (2H, brs)。

【0593】

参考例 228

3, 4 - ジクロロ - N - メチル - N - {6 - [1 - メチル - 2 - (ピペラジン - 1 - カルボニル) - 1H - インドール - 5 - イルオキシ]ピリジン - 3 - イル}ベンゼンスルホンアミド塩酸塩

¹H - NMR (DMSO - d₆) ppm:

3.17 - 3.19 (7H, m), 3.32 (1H, s), 3.80 (3H, s), 3.88 (4H, brs), 6.76 (1H, s), 6.96 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 8.9 Hz, 2.3 Hz), 7.37 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 2.1 Hz), 7.56 - 7.64 (2H, m), 7.76 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.93 (1H, d, J = 2.3 Hz), 9.29 (2H, brs)。

【0594】

参考例 229

4, N - ジメチル - N - {6 - [1 - メチル - 2 - (ピペラジン - 1 - カルボニル) - 1H - インドール - 5 - イルオキシ]ピリジン - 3 - イル}ベンゼンスルホンアミド塩酸塩

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

2.42 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.31 (4H, brs), 3.86 (3H, s), 4.19 (4H, brs), 6.61 (1H, s), 6.87 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.9 Hz, 2.0 Hz), 7.26 - 7.29 (2H, m), 7.41 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8.7 Hz, 2.8 Hz), 7.75 (1H, d, J = 2.6 Hz), 10.29 (2H, brs)。

【0595】

参考例 230

1 - メチル - 6 - (5 - メチルアミノピリミジン - 2 - イルオキシ) - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

1.41 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.87 (3H, d, J = 5.4 Hz), 3.54 - 3.56 (1H, m), 4.01 (3H, s), 4.37 (2H, q, J = 7.1

10

20

30

40

50

Hz), 6.96 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 1.9 Hz), 7.18 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.29 (1H, d, J = 0.8 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.99 (2H, s)。

【0596】

参考例231

N-メチル-N-{2-[1-メチル-2-(ピペラジン-1-カルボニル)-1H-インドール-6-イルオキシ]ピリミジン-5-イル}-4-トリフルオロメチルベンズアミド

¹H-NMR (CDCl₃) ppm:

1.60 (1H, s), 2.92 (4H, brs), 3.50 (3H, s), 3.75 (4H, brs), 3.78 (3H, s), 6.59 (1H, s), 6.91 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz), 7.14 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.44 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.57 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.31 (2H, brs)。

10

【0597】

参考例232

6-[5-(4-ニトロベンゾイルアミノ)ピリジン-2-イルオキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

¹H-NMR (CDCl₃) ppm:

1.29 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.20 - 3.40 (2H, m), 4.20 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.40 (1H, dd, J = 10.3 Hz, 5.9 Hz), 4.53 (1H, s), 6.37 - 6.42 (2H, m), 6.87 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.00 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.02 (2H, d, J = 8.9 Hz), 8.13 (1H, dd, J = 8.9 Hz, 2.7 Hz), 8.23 - 8.27 (3H, m), 8.69 (1H, s)。

20

【0598】

参考例233

4,N-ジメチル-N-{6-[1-メチル-2-(ピペラジン-1-カルボニル)-1H-インドール-6-イルオキシ]ピリジン-3-イル}ベンゼンスルホンアミド塩酸塩

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm:

2.40 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.20 (4H, s), 3.75 (3H, s), 3.89 (4H, s), 6.82 (1H, s), 6.89 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.0 Hz), 6.97 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.38 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.40 - 7.47 (4H, m), 7.53 (1H, dd, J = 8.7 Hz, 2.8 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.86 (1H, d, J = 2.6 Hz), 9.23 (2H, s)。

30

【0599】

参考例234

2-メチル-N-{2-[1-メチル-2-(ピペラジン-1-カルボニル)-1H-インドール-6-イルオキシ]ピリミジン-5-イル}-4-トリフルオロメチルベンズアミド

¹H-NMR (CDCl₃) ppm:

1.65 (1H, brs), 2.52 (3H, s), 2.90 (4H, brs), 3.72 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.76 (3H, s), 6.56 (1H, d, J = 0.8 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.0 Hz), 7.18 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.52 (1H, s), 7.58 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.00 (1H, brs), 8.85 (2H, s)。

40

【0600】

参考例235

50

2 - フルオロ - N - { 6 - [1 - メチル - 2 - (ピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド塩酸塩

¹H - NMR (DMSO - d₆) ppm :

3 . 2 0 (4 H , b r s) , 3 . 7 4 (3 H , s) , 3 . 8 9 (4 H , b r s) , 6 . 8 2 (1 H , s) , 6 . 8 9 (1 H , d d , J = 8 . 6 H z , 2 . 0 H z) , 7 . 0 6 (1 H , d , J = 8 . 9 H z) , 7 . 3 4 (1 H , d , J = 1 . 6 H z) , 7 . 6 3 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 7 5 (1 H , d , J = 8 . 2 H z) , 7 . 9 1 - 7 . 9 3 (2 H , m) , 8 . 1 7 (1 H , d d , J = 8 . 9 H z , 2 . 6 H z) , 8 . 4 4 (1 H , d , J = 2 . 6 H z) , 9 . 3 1 (2 H , b r s) , 1 0 . 7 8 (1 H , s) .

10

【 0 6 0 1 】

参考例 2 3 6

[6 - (5 - アミノ - 4 - メチルピリジン - 2 - イルオキシ) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル] { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - イル } メタノン

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

2 . 1 8 (3 H , s) , 2 . 4 8 (4 H , b r s) , 3 . 4 2 (2 H , b r s) , 3 . 5 1 (2 H , s) , 3 . 7 5 - 3 . 7 7 (7 H , m) , 4 . 3 5 (2 H , q , J = 8 . 1 H z) , 6 . 5 5 (1 H , s) , 6 . 6 6 (1 H , s) , 6 . 8 7 - 6 . 9 2 (3 H , m) , 7 . 0 4 (1 H , d , J = 1 . 6 H z) , 7 . 2 7 - 7 . 2 9 (2 H , m) , 7 . 5 4 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 6 5 (1 H , s) .

20

【 0 6 0 2 】

参考例 2 3 7

[1 - メチル - 6 - (4 - メチル - 5 - メチルアミノピリジン - 2 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 2 - イル] { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - イル } メタノン

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

2 . 1 4 (3 H , s) , 2 . 4 7 (4 H , b r s) , 2 . 8 9 (3 H , s) , 3 . 3 0 (1 H , b r s) , 3 . 5 0 (2 H , s) , 3 . 7 6 - 3 . 7 8 (7 H , m) , 4 . 3 5 (2 H , q , J = 8 . 1 H z) , 6 . 5 5 (1 H , s) , 6 . 6 8 (1 H , s) , 6 . 8 9 - 6 . 9 2 (3 H , m) , 7 . 0 4 (1 H , d , J = 2 . 3 H z) , 7 . 2 7 - 7 . 2 9 (2 H , m) , 7 . 5 3 - 7 . 5 5 (2 H , m) .

30

【 0 6 0 3 】

参考例 2 3 8

(4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) [1 - メチル - 5 - (5 - ニトロピリジン - 2 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 2 - イル] メタノンの製造

[1 - メチル - 5 - (5 - ニトロピリジン - 2 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 2 - イル] (ピペラジン - 1 - イル) メタノン (2 . 0 9 g , 5 . 5 m m o l) を 1 , 2 - ジクロロエタン (4 5 m l) に溶かし、氷冷した。この溶液にベンズアルデヒド (1 . 1 6 g , 1 0 m m o l) 、トリアセチルオキシ水素化ほう素ナトリウム (2 . 3 3 g , 1 1 m m o l) 及び酢酸 (0 . 7 m l , 1 1 m m o l) を加え、窒素雰囲気下、室温下攪拌した。1 4 時間後溶媒を減圧下留去して得られた残留物に水を加え、飽和重曹水を加えて中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 6 0 : 1) で精製し、2 . 6 6 g の標題化合物を得た。

40

性状 : 淡褐色油状物

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

2 . 5 1 (4 H , b r s) , 3 . 5 6 (2 H , s) , 3 . 7 8 (4 H , b r s) , 3 . 8 5 (3 H , s) , 6 . 5 8 (1 H , s) , 7 . 0 1 (1 H , d , J = 9 . 1 H z) , 7 . 0 6 (1 H , d d , J = 8 . 7 H z , 2 . 3 H z) , 7 . 2 3 - 7 . 3 9 (6 H , m) ,

50

7.41 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.45 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 2.8 Hz), 9.03 (1H, d, J = 2.8 Hz)。

【0604】

適当な出発原料を用い、参考例238と同様にして以下の化合物を製造した。

【0605】

参考例239

[4-(4-メトキシベンジル)ピペラジン-1-イル][1-メチル-5-(5-ニトロピリジン-2-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]メタノン

¹H-NMR (CDCl₃) ppm:

2.48 (4H, brs), 3.50 (2H, s), 3.77 (4H, brs), 3.80 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.57 (1H, s), 6.86 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.00 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.06 (1H, ddd, J = 0.8 Hz, 2.2 Hz, 8.9 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.37 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.45 (1H, ddd, J = 0.5 Hz, 2.7 Hz, 8.9 Hz), 9.03 (1H, d, J = 3.0 Hz)。

10

【0606】

参考例240

[4-(4-ジフルオロメトキシベンジル)ピペラジン-1-イル][1-メチル-5-(5-ニトロピリジン-2-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]メタノン

¹H-NMR (CDCl₃) ppm:

2.49 (4H, brs), 3.53 (2H, s), 3.78 (4H, brs), 3.86 (3H, s), 6.50 (1H, t, J = 73.5 Hz), 6.58 (1H, s), 7.02 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.03 - 7.18 (1H, m), 7.09 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.30 - 7.50 (2H, m), 8.45 (1H, dd, J = 8.9 Hz, 2.8 Hz), 9.03 (1H, d, J = 2.8 Hz)。

20

【0607】

参考例241

(4-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルメチルピペラジン-1-イル)[1-メチル-5-(5-ニトロピリジン-2-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]メタノン

¹H-NMR (CDCl₃) ppm:

2.48 (4H, brs), 3.46 (2H, s), 3.77 (4H, brs), 3.85 (3H, s), 5.95 (2H, s), 6.57 (1H, s), 6.75 (2H, s), 6.86 (1H, s), 7.01 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 8.9 Hz, 2.2 Hz), 7.38 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.44 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 2.8 Hz), 9.03 (1H, d, J = 2.8 Hz)。

30

【0608】

参考例242

[1-メチル-5-(5-ニトロピリジン-2-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]{4-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン

¹H-NMR (CDCl₃) ppm:

2.48 (4H, brs), 3.51 (2H, s), 3.77 (4H, brs), 3.85 (3H, s), 4.35 (2H, q, J = 8.2 Hz), 6.58 (1H, s), 6.91 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 8.9 Hz, 2.3 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.38 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8

40

50

. 45 (1H, dd, J = 8.9 Hz, 2.9 Hz), 9.03 (1H, d, J = 2.9 Hz)。

【0609】

参考例243

[1-メチル-6-(5-ニトロピリジン-2-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]{4-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン

¹H-NMR (CDCl₃) ppm:

2.49 (4H, brs), 3.51 (2H, s), 3.80 (7H, s), 4.35 (2H, q, J = 8.1 Hz), 6.61 (1H, s), 6.91 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.93 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.16 (1H, s), 7.28 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.47 (1H, dd, J = 8.9 Hz, 3.0 Hz), 9.05 (1H, d, J = 3.0 Hz)。

10

【0610】

参考例244

1-(4-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルメチルピペラジン-1-イル)-2-[4-(5-ヒドロキシメチルピリジン-2-イルオキシ)-2,3-ジヒドロインドール-1-イル]エタノールの製造

6-{1-[2-(4-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルメチルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルオキシ}ニコチン酸(0.789 g, 1.53 mmol)をTHF(15 ml)に懸濁し、氷食塩冷却下、トリエチルアミン(0.234 ml, 1.68 mmol)、次いでクロル蟻酸エチル(0.161 ml, 1.68 mmol)を加えて、同温下、で、30分間攪拌した。反応液を濾過し、濾液に氷冷下、水素化ほう素ナトリウム(0.289 g, 7.64 mmol)の80%メタノール水溶液(20 ml)を加えて、同温下、で、30分間攪拌した。反応液を濃縮し、酢酸エチル(50 ml)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して、0.671 gの標題化合物を得た。

20

性状：淡褐色アモルファス粉末

30

¹H-NMR (CDCl₃) ppm:

2.43 (4H, t, J = 5.0 Hz), 2.83 (2H, t, J = 8.4 Hz), 3.40-3.48 (5H, m), 3.53 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.64 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.88 (2H, s), 4.65 (2H, s), 5.95 (2H, s), 6.30 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.45 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.71-6.78 (2H, m), 6.85-6.89 (2H, m), 7.05-7.11 (1H, m), 7.71 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.5 Hz), 8.16 (1H, d, J = 2.5 Hz)。

【0611】

参考例245

4-{5-[5-(3,4-ジクロロフェニルアミノ)ピリジン-2-イルオキシ]-1-メチル-1H-インドール-2-カルボニル}ピペラジン-1-カルボン酸t-ブチルエステルの製造

4-[5-(5-アミノピリジン-2-イルオキシ)-1-メチル-1H-インドール-2-カルボニル]ピペラジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル(1.67 g, 3.70 mmol)のジクロロメタン(30 ml)溶液に3,4-ジクロロフェニルボロン酸(1.41 g, 7.39 mmol), 酢酸銅(II)(0.68 g, 3.74 mmol), モレキュラーシーブス4A(4.4 g)及びトリエチルアミン(1.03 ml, 7.33 mmol)を加え、室温下17時間攪拌した。不溶物をセライト濾別し、濾液を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=60:1)

40

50

で精製して1.41gの標題化合物を得た。

性状：暗褐色粉末

¹H-NMR (CDCl₃) ppm:

1.48 (9H, s), 3.50 (4H, brs), 3.75 (4H, brs), 3.84 (3H, s), 5.57 (1H, s), 6.57 (1H, s), 6.69 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.7 Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.94 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.2 Hz), 7.23 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.38 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.7 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.7 Hz)。

10

【0612】

適当な出発原料を用い、参考例245と同様にして以下の化合物を製造した。

【0613】

参考例246

4 - { 1 - メチル - 5 - [5 - (4 - トリフルオロメチルフェニルアミノ) ピリジン - 2 - イルオキシ] - 1 H - インドール - 2 - カルボニル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

¹H-NMR (CDCl₃) ppm:

1.48 (9H, s), 3.50 (4H, brs), 3.77 (4H, brs), 3.85 (3H, s), 5.76 (1H, s), 6.56 (1H, s), 6.87 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.90 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 8.9 Hz, 2.1 Hz), 7.39 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.6 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.6 Hz)。

20

【0614】

参考例247

4 - { 1 - エチル - 5 - [5 - (4 - トリフルオロメチルベンゾイルアミノ) ピリジン - 2 - イルオキシ] - 1 H - インドール - 2 - カルボニル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルの製造

4 - { 5 - (5 - ニトロピリジン - 2 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル (2.73 g, 5.84 mmol) 及びヨウ化エチル (0.6 ml, 7.50 mmol) の無水DMF (25 ml) 溶液に氷冷下60%水素化ナトリウム (300 mg, 7.50 mmol) を加えて1.5時間攪拌した。反応溶液に水及び酢酸エチルを加えて分液し、有機層を水、飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 50 : 1 40 : 1 30 : 1) にて精製して1.82gの淡黄色アモルファスを得た。これをエタノール (20 ml) に溶かし、10%パラジウム - 炭素 (200 mg) のエタノール (20 ml) 懸濁液を加え、水素雰囲気下40℃で3時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をジクロロメタン (20 ml) に溶かして氷冷し、トリエチルアミン (0.70 ml, 5.02 mmol) を加えた後、4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイルクロリド (0.60 ml, 4.04 mmol) を滴下した。反応溶液を2時間攪拌後、水を加えて分液した。有機層を飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 50 : 1 30 : 1) にて精製して800mgの標題化合物を得た。

30

40

性状：淡褐色アモルファス粉末

¹H-NMR (CDCl₃) ppm:

1.41 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.48 (9H, s), 3.49 (4H, brs), 3.75 (4H, brs), 4.32 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.94 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 1.9 Hz),

50

7.38 - 7.41 (2H, m), 7.75 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.97 - 8.00 (3H, m), 8.17 (1H, dd, J = 8.9 Hz, 2.7 Hz), 8.26 (1H, d, J = 2.7 Hz)。

【0615】

参考例248

{6-[2-(4-ベンジルピペラジン-1-カルボニル)-1-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ]ピリジン-3-イル}カルバミン酸 t-ブチルエステルの製造

[5-(5-アミノピリジン-2-イルオキシ)-1-メチル-1H-インドール-2-イル](4-ベンジルピペラジン-1-イル)メタン(1.23g, 2.79mmol)のジクロロメタン(15ml)溶液に二炭酸ジ-t-ブチル(0.91g, 4.17mmol)及びトリエチルアミン(0.78ml, 5.6mmol)を加え、室温下3日間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え抽出し、有機層を水、飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ジクロロメタン:メタノール=60:1)で精製して870mgの標題化合物を得た。

10

性状:白色粉末

¹H-NMR(CDC13) ppm:

1.51(9H, s), 2.50(4H, brs), 3.56(2H, s), 3.78(4H, brs), 3.83(3H, s), 6.38(1H, brs), 6.54(1H, s), 6.83(1H, d, J = 8.9 Hz), 7.05(1H, dd, J = 8.9 Hz, 2.5 Hz), 7.24 - 7.38(8H, m), 7.97(1H, d, J = 2.5 Hz)。

20

【0616】

適当な出発原料を用い、参考例248と同様にして以下の化合物を製造した。

【0617】

参考例249

{6-[2-(4-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルメチルピペラジン-1-カルボニル)-1-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ]ピリジン-3-イル}カルバミン酸 t-ブチルエステル

¹H-NMR(CDC13) ppm:

1.50(9H, s), 2.47(4H, brs), 3.45(2H, s), 3.76(4H, brs), 3.82(3H, s), 5.95(2H, s), 6.42(1H, brs), 6.53(1H, s), 6.75(2H, s), 6.83(1H, d, J = 8.9 Hz), 6.86(1H, s), 7.05(1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.3 Hz), 7.32(1H, s), 7.34(1H, d, J = 8.6 Hz), 7.88 - 7.98(1H, m), 7.97(1H, d, J = 2.7 Hz)。

30

【0618】

参考例250

[6-(1-メチル-2-{4-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンジル]ピペラジン-1-カルボニル}-1H-インドール-6-イルオキシ)ピリジン-3-イル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

¹H-NMR(CDC13) ppm:

1.51(9H, s), 2.48(4H, brs), 3.51(2H, s), 3.77(7H, s), 4.35(2H, q, J = 8.1 Hz), 6.43(1H, brs), 6.57(1H, s), 6.86 - 6.98(1H, m), 6.90(1H, dd, J = 8.9 Hz, 2.0 Hz), 6.91(2H, d, J = 8.9 Hz), 7.09(1H, d, J = 2.0 Hz), 7.27(2H, d, J = 8.9 Hz), 7.57(1H, d, J = 8.6 Hz), 7.95(1H, d, J = 8.2 Hz), 8.01(1H, d, J = 2.7 Hz)。

40

【0619】

50

参考例 2 5 1

6 - (5 - アセチルアミノピリジン - 2 - イルオキシ) インドール - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - t - ブチルエステル 2 - エチルエステル

¹H - NMR (C D C l 3) p p m :

1 . 3 9 (3 H , t , J = 7 . 1 H z) , 1 . 5 7 (9 H , s) , 2 . 1 2 (3 H , s) , 4 . 3 7 (2 H , q , J = 7 . 1 H z) , 6 . 8 9 (1 H , d , J = 8 . 9 H z) , 7 . 0 2 (1 H , d d , J = 8 . 6 H z , 2 . 3 H z) , 7 . 0 9 (1 H , d , J = 0 . 7 H z) , 7 . 5 6 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 8 3 (1 H , d , J = 2 . 0 H z) , 8 . 0 5 (1 H , d d , J = 8 . 7 H z , 2 . 8 H z) , 8 . 1 5 (1 H , d , J = 2 . 2 H z) , 8 . 1 8 (1 H , s) .

【 0 6 2 0 】

参考例 2 5 2

6 - (5 - t - ブトキシカルボニルアミノピリミジン - 2 - イルオキシ) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル ¹H - NMR (C D C l 3) p p m :

1 . 4 1 (3 H , t , J = 7 . 1 H z) , 1 . 5 2 (9 H , s) , 4 . 0 3 (3 H , s) , 4 . 3 7 (2 H , q , J = 7 . 1 H z) , 6 . 5 0 (1 H , s) , 6 . 9 7 (1 H , d d , J = 8 . 7 H z , 2 . 1 H z) , 7 . 2 0 (1 H , d , J = 1 . 8 H z) , 7 . 3 0 (1 H , d , J = 0 . 7 H z) , 7 . 6 7 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) , 8 . 6 2 (2 H , s) .

【 0 6 2 1 】

参考例 2 5 3

6 - (5 - ニトロピリジン - 2 - イルオキシ) インドール - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - t - ブチルエステル 2 - エチルエステル

¹H - NMR (C D C l 3) p p m :

1 . 4 0 (3 H , t , J = 7 . 3 H z) , 1 . 6 1 (9 H , s) , 4 . 3 9 (2 H , q , J = 7 . 1 H z) , 7 . 0 7 - 7 . 1 1 (3 H , m) , 7 . 6 5 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 9 5 (1 H , d , J = 2 . 0 H z) , 8 . 4 9 (1 H , d d , J = 9 . 1 H z , 2 . 8 H z) , 9 . 0 4 (1 H , d , J = 2 . 6 H z) .

【 0 6 2 2 】

参考例 2 5 4

6 - (5 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - メチルピリジン - 2 - イルオキシ) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

¹H - NMR (C D C l 3) p p m :

1 . 4 1 (3 H , t , J = 7 . 1 H z) , 1 . 5 2 (9 H , s) , 2 . 2 7 (3 H , s) , 4 . 0 1 (3 H , s) , 4 . 3 7 (2 H , q , J = 7 . 0 H z) , 6 . 0 4 (1 H , b r s) , 6 . 7 5 (1 H , s) , 6 . 9 1 (1 H , d d , J = 8 . 7 H z , 2 . 1 H z) , 7 . 1 2 (1 H , t , J = 1 . 0 H z) , 7 . 2 9 (1 H , d , J = 1 . 0 H z) , 7 . 6 4 (1 H , d , J = 8 . 2 H z) , 8 . 2 7 (1 H , s) .

【 0 6 2 3 】

参考例 2 5 5

6 - (1 - カルボキシメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 4 - イルオキシ) ニコチン酸エチルエステルの製造

6 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 4 - イルオキシ) ニコチン酸エチルエステル (1 . 1 3 g , 3 . 9 7 m m o l) を D M F (5 m l) に溶かし、トリエチルアミン (0 . 6 6 5 m l , 4 . 7 7 m m o l) 及びプロモ酢酸 t - ブチルエステル (0 . 7 0 4 m l , 4 . 7 7 m m o l) を加えて、室温で 1 6 時間、5 0 で 4 時間攪拌した。反応液に水 (1 0 0 m l) を加え、酢酸エチル (1 0 0 m l) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して、1 . 5 8 g の淡褐色油状物を得た。これをトリフルオロ酢酸 (1 0 m l) に溶かし、室温で、1 時間攪拌した。反応液

10

20

30

40

50

を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpH5に調整後、酢酸エチル - THF (50 ml - 25 ml) の混合溶媒で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチル - n - ヘキサンの混合溶媒から再結晶して、0.220 g の標題化合物を得た。

性状：淡褐色粉末

¹H - NMR (DMSO - d₆) ppm :

1.31 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.67 (2H, t, J = 8.6 Hz), 3.48 (2H, t, J = 8.6 Hz), 3.94 (2H, s), 4.32 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.33 - 6.36 (2H, m), 7.00 - 7.09 (2H, m), 8.29 (1H, dd, J = 8.7 Hz, 2.5 Hz), 8.71 (1H, d, J = 2.5 Hz)。

10

【0624】

適当な出発原料を用い、参考例255と同様にして以下の化合物を製造した。

【0625】

参考例256

N - メチル - N - { 2 - [1 - メチル - 2 - (ピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリミジン - 5 - イル } - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

2.91 (4H, brs), 3.48 (3H, s), 3.74 (4H, brs), 3.83 (3H, s), 6.56 (1H, s), 7.06 (1H, dd, J = 2.2 Hz, 8.9 Hz), 7.36 - 7.44 (4H, m), 7.56 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.29 (2H, s)。

20

【0626】

参考例257

[6 - (5 - エチルアミノピリジン - 2 - イルオキシ) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル] { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - イル } メタノン

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

1.27 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.47 (4H, s), 3.14 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.40 (1H, s), 3.50 (2H, s), 3.75 (7H, s), 4.35 (2H, q, J = 8.1 Hz), 6.55 (1H, s), 6.79 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.87 - 6.93 (3H, m), 7.00 (1H, dd, J = 8.7 Hz, 3.1 Hz), 7.04 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.26 - 7.30 (2H, m), 7.54 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.64 (1H, d, J = 3.0 Hz)。

30

【0627】

参考例258

[6 - (5 - イソプロピルアミノピリジン - 2 - イルオキシ) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル] { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - イル } メタノン

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

1.21 (6H, d, J = 6.3 Hz), 2.48 (4H, s), 3.28 (1H, s), 3.51 - 3.61 (3H, m), 3.76 (7H, s), 4.35 (2H, q, J = 8.1 Hz), 6.55 (1H, s), 6.79 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.87 - 6.93 (3H, m), 6.99 (1H, dd, J = 8.7 Hz, 3.1 Hz), 7.04 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.26 - 7.30 (2H, m), 7.54 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.62 (1H, d, J = 3.0 Hz)。

40

【0628】

参考例259

50

(6 - { 2 - [4 - (4 - メトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) カルバミン酸 t - ブチルエステル

[4 - (4 - メトキシベンジル) ピペラジン - 1 - イル] [1 - メチル - 5 - (5 - ニトロピリジン - 2 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 2 - イル] メタノン (6 . 3 g , 1 2 . 5 6 m m o l) 及び二炭酸ジ - t - ブチル (4 . 1 1 g , 1 8 . 8 m m o l) の酢酸エチル (5 0 m l) 懸濁液に 5 % 白金炭素 (6 3 0 m g) の酢酸エチル (5 0 m l) 懸濁液を加えて水素雰囲気下 4 0 で 4 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣にヘキサン、ジエチルエーテル及びアセトンを加え固化させた。析出物を濾取し、乾燥して 6 . 3 3 g の標題化合物を得た。

10

性状：淡黄色粉末

¹H - NMR (C D C l 3) p p m :

1 . 5 0 (9 H , s) , 2 . 4 7 (4 H , b r s) , 3 . 4 9 (2 H , s) , 3 . 7 6 (4 H , b r s) , 3 . 8 0 (3 H , s) , 3 . 8 2 (3 H , s) , 6 . 4 5 (1 H , s) , 6 . 5 3 (1 H , s) , 6 . 8 1 - 6 . 8 9 (3 H , m) , 7 . 0 5 (1 H , d d , J = 2 . 7 H z , 8 . 9 H z) , 7 . 2 1 - 7 . 3 5 (4 H , m) , 7 . 9 2 (1 H , d , J = 7 . 6 H z) , 7 . 9 7 (1 H , d , J = 2 . 2 H z) 。

【 0 6 2 9 】

参考例 2 6 0

1 , 3 - ジメチル - 6 - (5 - メチルアミノピリジン - 2 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸の製造

20

1 , 3 - ジメチル - 6 - (5 - ニトロピリジン - 2 - イルオキシ) - 1 H - 2 - カルボン酸エチルエステル (3 8 3 m g , 1 . 0 8 m m o l) をエタノール (8 m l) およびジオキサン (4 m l) の混合溶媒に溶解させた後、1 0 % パラジウム炭素 (4 0 m g) を加えた。水素雰囲気下、1 気圧 4 0 にて 3 時間攪拌した。セライト濾過後、濾液を減圧下濃縮することで無色油状物 (3 5 8 m g) を得た。得られた油状物を酢酸エチル (6 m l) に溶解させた。氷冷下、トリエチルアミン (1 9 6 μ l , 1 . 4 1 m m o l) および塩化アセチル (9 8 μ l , 1 . 3 8 m m o l) を加えた。同温下、3 0 分間攪拌した。反応液に水を加えた後、分液を行った。酢酸エチル層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n - ヘキサン = 1 : 1 0 : 1) にて精製することで白色結晶 (3 0 9 m g) を得た。得られた結晶を DMF (6 m l) に溶解させた。氷冷下、水素化ナトリウム (3 4 m g , 0 . 8 5 m m o l) を加えた。同温下、1 0 分間攪拌した後、氷冷のまま、ヨウ化メチル (5 8 μ l , 0 . 9 1 m m o l) を加えた。同温下、さらに 1 時間攪拌した。反応溶液に氷水を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去することで白色粉末 (3 1 9 m g) を得た。得られた粉末のエタノール (6 m l) 溶液に 5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0 . 8 4 m l , 4 . 2 m m o l) を加えた。加熱還流下、一晚攪拌した。放冷後、溶媒を留去した。水で希釈した後、5 M 塩化水素水溶液を加え、酸性とした。酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去することで 2 9 2 m g の標題化合物を得た。

30

40

性状：褐色粉末

¹H - NMR (D M S O - d 6) p p m :

2 . 5 0 (3 H , s) , 2 . 6 8 (3 H , s) , 3 . 8 6 (3 H , s) , 5 . 6 7 (1 H , s) , 6 . 7 6 (1 H , d d , J = 8 . 7 H z , 2 . 1 H z) , 6 . 8 3 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 0 5 - 7 . 0 9 (2 H , m) , 7 . 5 1 (1 H , d , J = 3 . 1 H z) , 7 . 6 2 (1 H , d , J = 8 . 7 H z) , 1 2 . 8 4 (1 H , s) 。

【 0 6 3 0 】

実施例 1

N - (6 - { 1 - [2 - (4 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジ

50

ン - 1 - イル) - 2 - オキシエチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル
オキシ}ピリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジクロロベンズアミドの製造

2 - [5 - (5 - アミノピリジン - 2 - イルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロインドール -
1 - イル] - 1 - (4 - ベンゾ[1, 3]ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン - 1
- イル)エタノン(0.240 g, 0.492 mmol)をTHF(10 ml)に溶かし
、トリエチルアミン(0.0686 ml, 0.492 mmol)、次いで3, 4 - ジクロ
ロベンゾイルクロリド(0.103 g, 0.492 mmol)を加えて、室温で30分間
攪拌した。反応液に飽和食塩水(50 ml)を加えて、酢酸エチル(50 ml)で抽出し
た。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣
をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=40:1)で精
製して、0.143 gの標題化合物を得た。

10

性状: 灰白色粉末

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

2.42 - 2.43 (4H, m), 2.92 (2H, t, J = 8.2 Hz), 3.40 (2H, t, J = 8.2 Hz), 3.44 (2H, s), 3.54 - 3.63 (4H, m), 3.82 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.35 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.74 - 6.85 (6H, m), 7.52 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.08 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.6 Hz), 8.24 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.51 (1H, s)。

20

【0631】

適当な出発原料を用い、実施例1と同様にして以下の化合物を製造した。

【0632】

実施例2

N - (6 - {1 - [2 - (4 - ベンゾ[1, 3]ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキシエチル] - 1 H - インドール - 4 - イルオキシ}ピリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジクロロベンズアミド

¹H - NMR (DMSO - d₆) ppm:

2.34 (2H, brs), 2.45 (2H, brs), 3.44 (4H, s), 3.58 (2H, brs), 5.18 (2H, s), 6.00 (2H, s), 6.08 (1H, d, J = 3.1 Hz), 6.74 - 6.79 (2H, m), 6.85 - 6.89 (2H, m), 7.03 - 7.13 (2H, m), 7.19 - 7.22 (2H, m), 7.84 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.93 - 7.97 (1H, m), 8.16 - 8.22 (2H, m), 8.45 (1H, d, J = 2.6 Hz), 10.55 (1H, s)。

30

【0633】

実施例3

N - (6 - {1 - [2 - (4 - ベンゾ[1, 3]ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキシエチル] - 1 H - インドール - 4 - イルオキシ}ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド

¹H - NMR (DMSO - d₆) ppm:

2.34 - 2.50 (4H, m), 3.44 - 3.63 (6H, m), 5.18 (2H, s), 6.00 (2H, s), 6.09 (1H, d, J = 3.1 Hz), 6.74 - 6.79 (2H, m), 6.85 - 6.90 (2H, m), 7.04 - 7.14 (2H, m), 7.20 - 7.22 (2H, m), 7.93 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.15 - 8.23 (3H, m), 8.47 (1H, d, J = 2.5 Hz), 10.63 (1H, s)。

40

【0634】

実施例4

N - (6 - {1 - [2 - (4 - ベンゾ[1, 3]ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキシエチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 4 - イル

50

オキシ } ピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジクロロベンズアミド

¹H - NMR (DMSO - d₆) ppm :

2 . 3 1 - 2 . 3 8 (4 H , m) , 2 . 6 8 (2 H , t , J = 8 . 5 H z) , 3 . 4 1 - 3 . 4 6 (8 H , m) , 4 . 0 3 (2 H , s) , 5 . 9 9 (2 H , s) , 6 . 2 6 - 6 . 3 0 (2 H , m) , 6 . 7 5 (1 H , d d , J = 7 . 8 H z , 1 . 4 H z) , 6 . 8 4 - 6 . 8 8 (2 H , m) , 6 . 9 5 - 7 . 0 2 (2 H , m) , 7 . 8 4 (1 H , d , J = 8 . 4 H z) , 7 . 9 5 (1 H , d d , J = 8 . 4 H z , 2 . 0 H z) , 8 . 1 7 (1 H , d d , J = 8 . 9 H z , 2 . 8 H z) , 8 . 2 2 (1 H , d , J = 2 . 0 H z) , 8 . 4 7 (1 H , d , J = 2 . 3 H z) , 1 0 . 5 4 (1 H , b r s) .

【 0 6 3 5 】

実施例 5

N - (6 - { 1 - [2 - (4 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 4 - イル オキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド

¹H - NMR (DMSO - d₆) ppm :

2 . 3 1 - 2 . 3 8 (4 H , m) , 2 . 6 8 (2 H , t , J = 8 . 4 H z) , 3 . 4 1 - 3 . 4 6 (8 H , m) , 4 . 0 3 (2 H , s) , 5 . 9 9 (2 H , s) , 6 . 2 6 - 6 . 3 0 (2 H , m) , 6 . 7 6 (1 H , d d , J = 7 . 9 H z , 1 . 5 H z) , 6 . 8 4 - 6 . 8 8 (2 H , m) , 6 . 9 5 - 7 . 0 3 (2 H , m) , 7 . 9 3 (2 H , d , J = 8 . 2 H z) , 8 . 1 6 (2 H , d , J = 7 . 9 H z) , 8 . 2 0 (1 H , d d , J = 8 . 9 H z , 2 . 6 H z) , 8 . 5 0 (1 H , d , J = 2 . 5 H z) , 1 0 . 6 1 (1 H , b r s) .

【 0 6 3 6 】

実施例 6

N - { 6 - [2 - (4 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - 3 , 4 - ジクロロ - N - メチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点 : 2 2 2 - 2 2 6 。

【 0 6 3 7 】

実施例 7

N - { 6 - [2 - (4 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - 3 , 4 - ジクロロベンズアミド臭化水素酸塩

融点 : 2 6 4 - 2 6 9 。

【 0 6 3 8 】

実施例 8

N - { 6 - [2 - (4 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点 : 2 4 0 - 2 4 4 。

【 0 6 3 9 】

実施例 9

N - { 6 - [2 - (4 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - 2 , 4 - ビストリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点 : 2 5 8 - 2 6 1 (分解) 。

【 0 6 4 0 】

実施例 1 0

N - { 6 - [2 - (4 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル

10

20

30

40

50

} - 2 - メトキシ - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点：228 - 231 (分解)。

【0641】

実施例11

N - { 6 - [2 - (4 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - 4 - ピロール - 1 - イルベンズアミド臭化水素酸塩

融点：227 - 232 (分解)。

【0642】

実施例12

(E) - N - { 6 - [2 - (4 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - 3 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - N - メチルアクリルアミド臭化水素酸塩

融点：176 - 178 。

【0643】

実施例13

N - { 6 - [2 - (4 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - N - メチル - 4 - トリフルオロメトキシベンズアミド臭化水素酸塩

融点：220 - 222 。

【0644】

実施例14

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - メトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 2 - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点：249 - 251 。

【0645】

実施例15

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - メトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 2 , N - ジメチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

2.36 (3 H , s) , 2.47 (4 H , brs) , 3.49 (3 H , s) , 3.76 (4 H , brs) , 3.81 (6 H , s) , 6.52 (1 H , s) , 6.75 (1 H , d , J = 8.9 Hz) , 6.87 (2 H , d , J = 8.4 Hz) , 6.95 (1 H , d , J = 8.4 Hz) , 7.10 (1 H , d , J = 7.3 Hz) , 7.22 - 7.32 (8 H , m) , 7.80 (1 H , s) 。

【0646】

実施例16

2 - クロロ - N - (6 - { 2 - [4 - (4 - メトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドシュウ酸塩

融点：163 - 165 。

【0647】

実施例17

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - メトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメトキシベンズアミド臭化水素酸塩

融点：226 - 227 。

10

20

30

40

50

【0648】

実施例18

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - メトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメトキシベンズアミドマレイン酸塩

融点：147 - 148 。

【0649】

実施例19

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - メトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 3 - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点：188 - 191 。

【0650】

実施例20

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - メトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 3 , N - ジメチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点：199 - 202 。

【0651】

実施例21

5 - トリフルオロメチルピリジン - 2 - カルボン酸 (6 - { 2 - [4 - (4 - メトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) メチルアミドニシュウ酸塩

融点：152 - 154 。

【0652】

実施例22

2 - フルオロ - N - メチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド塩酸塩

融点：234 . 5 - 235 . 8 。

【0653】

実施例23

4 , N - ジメチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンズアミド臭化水素酸塩

融点：226 . 1 - 227 . 3 。

【0654】

実施例24

N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 6 - トリフルオロメチルニコチンアミド塩酸塩

融点：195 . 4 。

【0655】

実施例25

3 - フルオロ - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド塩酸塩

融点：259 . 0 - 263 . 2 。

【0656】

実施例26

10

20

30

40

50

N - エチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点 : 189 . 8 - 192 . 8 。

【 0657 】

実施例 27

N - イソプロピル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

1 . 20 (6 H , d , J = 6 . 9 Hz) , 2 . 48 (4 H , s) , 3 . 51 (2 H , s) , 3 . 76 (7 H , s) , 4 . 35 (2 H , q , J = 8 . 1 Hz) , 5 . 12 (1 H , br s) , 6 . 57 (1 H , d , J = 0 . 7 Hz) , 6 . 82 - 6 . 84 (2 H , m) , 6 . 91 - 6 . 92 (2 H , m) , 7 . 06 (1 H , s) , 7 . 24 - 7 . 33 (5 H , m) , 7 . 47 (2 H , d , J = 7 . 3 Hz) , 7 . 58 (1 H , d , J = 8 . 6 Hz) , 7 . 81 (1 H , s) 。

【 0658 】

実施例 28

3 , 4 - ジクロロ - N - イソプロピル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド塩酸塩

融点 : 232 . 8 - 235 . 6 。

【 0659 】

実施例 29

N - メチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] メタンズルホンアミド塩酸塩

融点 : 252 . 7 - 253 . 6 。

【 0660 】

実施例 30

N - メチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド臭化水素酸塩

融点 : 234 . 6 - 235 . 2 。

【 0661 】

実施例 31

ブタン - 1 - スルホン酸メチル - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] アミド塩酸塩

融点 : 253 . 6 - 254 . 4 。

【 0662 】

実施例 32

4 , N - ジメチル - N - (6 - { 1 - メチル - 2 - [4 - (4 - プロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) ベンゼンスルホンアミド

融点 : 135 . 9 - 136 . 8 。

【 0663 】

実施例 33

3 , 4 - ジクロロ - N - メチル - N - (6 - { 1 - メチル - 2 - [4 - (4 - プロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジ

10

20

30

40

50

ン - 3 - イル) ベンゼンスルホンアミド

融点: 231.7 - 235 (分解)。

【0664】

実施例34

2, 2, 2 - トリフルオロエタンスルホン酸メチル - [6 - (1 - メチル - 2 - {4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] アミド塩酸塩

融点: 243.4 - 244.4。

【0665】

実施例35

N - [6 - (1 - メトキシメチル - 2 - {4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

2.47 (4H, s), 3.22 (3H, s), 3.48 (3H, s), 3.15 (2H, s), 3.77 (4H, s), 4.35 (2H, q, J = 8.1 Hz), 5.56 (2H, s), 6.60 (1H, s), 6.83 - 6.92 (4H, m), 7.25 - 7.30 (2H, m), 7.39 - 7.52 (5H, m), 7.59 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.80 - 7.83 (1.5H, m), 8.27 (0.5H, d, J = 7.9 Hz)。

【0666】

実施例36

N - [6 - (2 - {4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド

融点: 281.3 - 282.3。

【0667】

実施例37

2, 4, 6 - トリメチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - {4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンズアミド塩酸塩

¹H - NMR (DMSO - d₆) ppm:

2.24 (6H, s), 2.27 (3H, s), 3.16 (2H, brs), 3.39 - 3.65 (4H, m), 3.74 (3H, s), 4.33 (2H, s), 4.43 - 4.47 (2H, m), 4.81 (2H, q, J = 9.1 Hz), 6.80 (1H, s), 6.88 (1H, dd, J = 8.7 Hz, 1.7 Hz), 6.93 (2H, s), 7.02 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.33 (1H, s), 7.58 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.18 (1H, dd, J = 8.9 Hz, 2.6 Hz), 8.44 (1H, d, J = 2.6 Hz), 10.44 (1H, s), 11.10 (1H, brs)。

【0668】

実施例38

N - メチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - {4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル} - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

2.40 (2H, s), 2.46 (2H, s), 2.73 (3H, s), 2.97 (1H, dd, J = 15.8 Hz, 9.9 Hz), 3.28 (1H, dd, J = 15.7 Hz, 10.1 Hz), 3.46 (3H, s), 3.48 (2H, s), 3.55 - 3.62 (2H, m), 3.72 - 3.76 (2H, m), 4.30 - 4.39 (3H, m), 6.

10

20

30

40

50

1 3 (1 H , d , J = 2 . 0 H z) , 6 . 3 1 (1 H , d d , J = 7 . 9 H z , 2 . 0 H z) , 6 . 7 8 (1 H , d , J = 8 . 9 H z) , 6 . 9 0 (2 H , d , J = 1 1 . 1 H z) , 6 . 9 5 (1 H , d , J = 7 . 9 H z) , 7 . 2 7 (2 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 4 4 (5 H , d d , J = 2 4 . 1 H z , 8 . 2 H z) , 7 . 8 6 (1 H , s) 。

【 0 6 6 9 】

実施例 3 9

N - メチル - N - [6 - (2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド

融点 : 2 0 0 . 1 - 2 0 0 . 2 。

10

【 0 6 7 0 】

実施例 4 0

3 , 4 - ジクロロ - N - メチル - N - [6 - (2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド塩酸塩

融点 : 2 2 5 . 2 - 2 2 9 . 3 。

【 0 6 7 1 】

実施例 4 1

4 , N - ジメチル - N - [6 - (2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド

融点 : 1 8 4 . 0 - 1 8 4 . 2 。

20

【 0 6 7 2 】

実施例 4 2

N - (2 - { 2 - [4 - (4 - イソプロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリミジン - 5 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド

融点 : 1 8 6 . 6 - 1 8 7 . 3 。

【 0 6 7 3 】

実施例 4 3

3 , 4 - ジクロロ - N - (2 - { 2 - [4 - (4 - イソプロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリミジン - 5 - イル) - N - メチルベンゼンスルホンアミド

融点 : 1 9 1 . 2 - 1 9 3 . 0 。

30

【 0 6 7 4 】

実施例 4 4

N - (2 - { 2 - [4 - (4 - イソプロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリミジン - 5 - イル) - 4 , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド

融点 : 1 5 4 . 3 - 1 5 5 . 1 。

40

【 0 6 7 5 】

実施例 4 5

N - (2 - { 2 - [4 - (4 - イソプロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリミジン - 5 - イル) - N - メチルメタンズルホンアミド

融点 : 1 3 4 . 3 - 1 3 5 . 6 。

【 0 6 7 6 】

実施例 4 6

N - [4 - メチル - 6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ

50

) ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点：222.4 - 224.6。

【0677】

実施例47

N - メチル - N - [4 - メチル - 6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点：220.0 - 222.5。

【0678】

実施例48

酢酸 2 - { メチル [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] カルバモイル} - 5 - トリフルオロメチルフェニル) エステルの製造

2 - アセトキシ - 4 - トリフルオロメチル安息香酸 (180 mg , 0.73 mmol) のジクロロメタン (6 ml) 溶液に、オキサリルクロリド (0.08 ml , 0.91 mmol) 及び DMF (1 滴) を加え、室温にて、1 時間攪拌した。反応溶液を留去することにより、酢酸 (2 - クロロカルボニル - 5 - トリフルオロメチルフェニル) エステル 190 mg を得た。

[1 - メチル - 6 - (5 - メチルアミノピリジン - 2 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 2 - イル] { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - イル} メタノン (340 mg , 0.6 mmol) の酢酸エチル (4 ml) 溶液に、氷冷下、トリエチルアミン (0.13 ml , 0.91 mmol) 及び酢酸 (2 - クロロカルボニル - 5 - トリフルオロメチルフェニル) エステル (190 mg , 0.73 mmol) の酢酸エチル (3 ml) 溶液を加え、氷冷下、10 分間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 50 : 1) にて精製し、0.46 g の標題化合物を得た。

性状：白色粉末

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

2.32 (3 H , s) , 2.48 (4 H , brs) , 3.47 (2 H , s) , 3.51 (3 H , s) , 3.76 (7 H , s) , 4.35 (2 H , q , J = 7.3 Hz) , 6.57 (1 H , s) , 6.72 - 6.89 (2 H , m) , 6.92 (2 H , d , J = 8.2 Hz) , 7.07 (1 H , brs) , 7.28 (2 H , d , J = 8.2 Hz) , 7.18 - 7.53 (4 H , m) , 7.58 (1 H , d , J = 8.6 Hz) , 7.99 (1 H , brs) 。

【0679】

適当な出発原料を用い、実施例48と同様にして以下の化合物を製造した。

【0680】

実施例49

4 - クロロ - 3 - メチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンズアミド塩酸塩

融点：182.9。

【0681】

実施例50

4 - クロロ - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ

10

20

30

40

50

) ピリジン - 3 - イル] - 3 - トリフルオロメチルベンズアミド塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm:

3.17 (2H, brs), 3.35 - 3.48 (4H, brs), 3.64 (2H, brs), 3.75 (3H, brs), 4.34 - 4.46 (2H, m), 4.72 - 4.80 (2H, m), 6.67 - 6.81 (1H, m), 6.88 - 6.92 (1H, m), 7.01 (1H, s), 7.05 (1H, d, $J = 8.9\text{ Hz}$), 7.16 - 7.19 (1H, m), 7.28 - 7.32 (1H, m), 7.35 (1H, brs), 7.54 - 7.64 (2H, m), 7.95 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$), 8.18 (1H, dd, $J = 8.9\text{ Hz}$, 2.7 Hz), 8.28 (1H, dd, $J = 8.4\text{ Hz}$, 2.2 Hz), 8.40 (1H, d, $J = 2.2\text{ Hz}$), 8.47 (1H, d, $J = 2.7\text{ Hz}$), 10.49 (1H, brs), 10.68 (1H, s)。

10

【0682】

実施例 5 1

3 - メチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ)ベンジル]ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm:

2.54 (3H, d, $J = 1.9\text{ Hz}$), 3.15 (2H, brs), 3.35 - 3.48 (4H, m), 3.65 (2H, brs), 3.75 (3H, brs), 4.33 - 4.49 (2H, m), 4.72 - 4.85 (2H, m), 6.66 - 6.81 (1H, m), 6.90 (1H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$), 7.01 (1H, brs), 7.05 (1H, d, $J = 8.9\text{ Hz}$), 7.17 (1H, d, $J = 7.6\text{ Hz}$), 7.27 - 7.34 (2H, m), 7.54 - 7.65 (2H, m), 7.85 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$), 7.95 (1H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$), 8.01 (1H, s), 8.21 (1H, dd, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2.7 Hz), 8.49 (1H, d, $J = 2.4\text{ Hz}$), 10.58 (1H, s), 10.71 (1H, s)。

20

【0683】

実施例 5 2

4 - クロロ - 3 - フルオロ - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ)ベンジル]ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル]ベンズアミド塩酸塩

30

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm:

3.16 (2H, brs), 3.35 - 3.48 (4H, s), 3.65 (2H, brs), 3.72 (3H, brs), 4.34 - 4.46 (2H, m), 4.72 - 4.83 (2H, m), 6.66 - 6.81 (1H, m), 6.89 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.00 (1H, s), 7.04 (1H, d, $J = 8.9\text{ Hz}$), 7.18 (1H, d, $J = 8.9\text{ Hz}$), 7.27 - 7.33 (2H, m), 7.52 - 7.64 (2H, m), 7.77 - 7.88 (2H, m), 8.00 (1H, dd, $J = 10.0\text{ Hz}$, 1.6 Hz), 8.18 (1H, dd, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2.7 Hz), 8.47 (1H, d, $J = 2.4\text{ Hz}$), 10.47 (1H, brs), 10.52 (1H, s)。

40

【0684】

実施例 5 3

3, N - ジメチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ)ベンジル]ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm:

2.38 (3H, s), 3.19 (2H, brs), 3.32 - 3.48 (4H, m), 3.48 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.36 (2H, brs), 4.42 - 4.47 (2H, m), 4.82 (2H, q, $J = 8.8\text{ Hz}$), 6.78 (1H, brs), 6.80 (1H, s), 6.99 (1H, d, $J = 8.6\text{ Hz}$), 7.18 (1H

50

, d, J = 8.6 Hz), 7.20 (2H, brs), 7.29 (1H, s), 7.43 - 7.62 (5H, m), 7.84 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.1 Hz), 7.92 (1H, s), 9.86 (1H, brs)。

【0685】

実施例54

4 - クロロ - 3, N - ジメチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - {4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ベンジル]ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1H - インドール - 6 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル]ベンズアミド塩酸塩

¹H - NMR (DMSO - d₆) ppm:

2.26 (3H, s), 3.15 (2H, brs), 3.36 (3H, s), 3.36 - 3.50 (4H, m), 3.72 (3H, s), 4.34 (2H, s), 4.42 - 4.46 (2H, m), 4.82 (2H, q, J = 8.7 Hz), 6.79 (1H, s), 6.81 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 1.6 Hz), 6.98 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.17 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.30 - 7.35 (3H, m), 7.54 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.8 Hz), 7.90 (1H, d, J = 1.6 Hz), 10.66 (1H, brs)。

10

【0686】

実施例55

4 - クロロ - 3 - フルオロ - N - メチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - {4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ベンジル]ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1H - インドール - 6 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル]ベンズアミド塩酸塩

¹H - NMR (DMSO - d₆) ppm:

3.11 - 3.19 (2H, m), 3.35 (3H, s), 3.38 - 3.47 (4H, m), 3.63 (2H, brs), 3.72 (3H, s), 4.34 (2H, s), 4.42 - 4.46 (2H, m), 4.82 (2H, q, J = 8.8 Hz), 6.79 (1H, s), 6.80 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.01 - 7.15 (2H, m), 7.17 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.29 (1H, s), 7.39 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.51 - 7.63 (4H, m), 7.83 (1H, dd, J = 8.7 Hz, 2.1 Hz), 7.96 (1H, s), 10.80 (1H, brs)。

20

30

【0687】

実施例56

4 - クロロ - N - メチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - {4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ベンジル]ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1H - インドール - 6 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル] - 3 - トリフルオロメチルベンズアミドシュウ酸塩

¹H - NMR (DMSO - d₆) ppm:

2.65 (4H, brs), 3.37 (3H, s), 3.69 (3H, s), 3.72 (6H, brs), 4.76 (2H, q, J = 8.9 Hz), 6.69 (1H, s), 6.76 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.06 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.24 (1H, s), 7.34 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.74 (1H, brs), 7.86 (1H, dd, J = 8.7 Hz, 2.8 Hz), 7.96 (1H, brs)。

40

【0688】

実施例57

2 - フルオロ - N - [6 - (1 - メチル - 2 - {4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ベンジル]ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1H - インドール - 6 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド塩酸塩

¹H - NMR (DMSO - d₆) ppm:

50

3.13 - 3.20 (2H, m), 3.39 - 3.49 (4H, m), 3.75 (3H, s), 4.34 (2H, brs), 4.43 - 4.77 (2H, m), 4.82 (2H, q, J = 8.9 Hz), 6.81 (1H, s), 6.90 (1H, dd, J = 8.7 Hz, 1.9 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.17 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.35 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.90 - 7.96 (2H, m), 8.17 (1H, dd, J = 8.9 Hz, 2.6 Hz), 8.44 (1H, d, J = 2.6 Hz), 10.78 (1H, s), 10.96 (1H, brs)。

【0689】

10

実施例58

2 - クロロ - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド塩酸塩

¹H - NMR (DMSO - d₆) ppm :

3.11 (2H, brs), 3.56 - 3.65 (6H, m), 3.73 (3H, s), 4.33 (2H, brs), 4.78 (2H, q, J = 8.3 Hz), 6.73 (1H, s), 6.89 (1H, dd, J = 8.7 Hz, 1.9 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.10 (2H, brs), 7.34 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.42 (2H, brs), 7.63 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.87 (2H, s), 8.05 (1H, s), 8.16 (1H, dd, J = 8.9 Hz, 2.6 Hz), 8.43 (1H, d, J = 2.8 Hz), 10.83 (1H, s), 10.97 (1H, brs)。

20

【0690】

実施例59

2 - メトキシ - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

2.48 (4H, brs), 3.51 (2H, s), 3.78 (4H, brs), 3.79 (3H, s), 4.12 (3H, s), 4.35 (2H, q, J = 8.2 Hz), 6.58 (1H, d, J = 0.7 Hz), 6.89 - 6.97 (4H, m), 7.14 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.26 - 7.30 (3H, m), 7.41 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.24 - 8.28 (2H, m), 8.40 (1H, d, J = 8.1 Hz), 9.64 (1H, brs)。

30

【0691】

実施例60

2 , N - ジメチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

¹H - NMR (DMSO - d₆) ppm :

2.31 (3H, s), 3.10 - 3.22 (4H, m), 3.40 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.76 (2H, brs), 4.36 (2H, s), 4.42 - 4.48 (2H, m), 4.82 (2H, q, J = 8.9 Hz), 6.73 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 1.6 Hz), 6.80 (1H, s), 6.92 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.25 (1H, s), 7.37 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.42 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.52 (2H, s), 7.58 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 2.6 Hz), 7.92 (1H, d, J = 2.3 Hz), 9.88 (1H, brs)。

40

50

【0692】

実施例61

N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 2 , 4 - ビストリフルオロメチルベンズアミド塩酸塩

1 H - NMR (DMSO - d6) p p m :

2 . 8 9 (4 H , b r s) , 3 . 4 2 - 4 . 1 6 (6 H , m) , 3 . 7 3 (3 H , s) , 4 . 7 8 (2 H , q , J = 8 . 8 H z) , 6 . 7 3 (1 H , b r s) , 6 . 8 9 (1 H , d d , J = 8 . 6 H z , 2 . 0 H z) , 7 . 0 6 (1 H , d , J = 8 . 9 H z) , 7 . 1 0 (2 H , s) , 7 . 3 4 (1 H , d , J = 1 . 6 H z) , 7 . 4 1 (2 H , b r s) , 7 . 6 3 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) , 8 . 0 2 (1 H , d , J = 7 . 9 H z) , 8 . 1 3 (1 H , d d , J = 8 . 9 H z , 2 . 6 H z) , 8 . 2 3 - 8 . 2 7 (2 H , m) , 8 . 3 8 (1 H , d , J = 2 . 6 H z) , 1 0 . 8 8 (1 H , s) , 1 1 . 0 0 (1 H , b r s) .

10

【0693】

実施例62

N - { 6 - [2 - (4 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - 3 , 4 - ジクロロベンゼンスルホンアミド塩酸塩の製造

[5 - (5 - アミノピリジン - 2 - イルオキシ) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル] (4 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン - 1 - イル) メタノン (0 . 2 6 g , 0 . 5 4 m m o l) の T H F (7 m l) 溶液に、氷冷下、3 , 4 - ジクロロベンゼンスルホニルクロリド (0 . 1 4 g , 0 . 5 4 m m o l) 及びピリジン (0 . 0 7 m l , 0 . 8 1 m m o l) を加え、室温にて、3 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 5 0 : 1) にて精製し、1 9 0 m g の淡黄色粉末を得た。これを酢酸エチルに溶解し、6 M 塩酸 (4 6 μ l , 0 . 2 7 6 m m o l) を加え、析出物を濾取した。減圧乾燥後 0 . 1 8 g の標題化合物を得た。

20

性状 : 白色粉末

30

融点 : 1 6 7 - 1 7 7 。

【0694】

適当な出発原料を用い、実施例62と同様にして以下の化合物を製造した。

【0695】

実施例63

N - (6 - { 1 - [2 - (4 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド

融点 : 1 8 2 . 0 - 1 8 3 . 0 。

【0696】

実施例64

N - (6 - { 1 - [2 - (4 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジクロロベンゼンスルホンアミド

融点 : 1 5 2 . 0 - 1 5 3 . 0 。

40

【0697】

実施例65

N - { 6 - [2 - (4 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - 4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド臭化水素酸塩

50

融点：210 - 212。

【0698】

実施例66

N - { 6 - [2 - (4 - ベンジルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - 3 , 4 - ジクロロベンゼンスルホンアミド

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

1 . 59 (1 H , b r s) , 2 . 50 (4 H , b r s) , 3 . 55 (2 H , s) , 3 . 77 (4 H , b r s) , 3 . 81 (3 H , s) , 6 . 51 (1 H , s) , 6 . 80 (1 H , d , J = 8 . 9 H z) , 7 . 02 (1 H , d d , J = 8 . 9 H z , 2 . 3 H z) , 7 . 25 - 7 . 37 (7 H , m) , 7 . 45 - 7 . 52 (2 H , m) , 7 . 50 (1 H , d d , J = 6 . 0 H z , 2 . 6 H z) , 7 . 69 (1 H , d , J = 2 . 6 H z) , 7 . 81 (1 H , t , J = 1 . 0 H z) 。

10

【0699】

実施例67

N - { 6 - [2 - (4 - ベンジルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - 4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

1 . 59 (1 H , b r s) , 2 . 49 (4 H , b r s) , 3 . 55 (2 H , s) , 3 . 77 (4 H , b r s) , 3 . 81 (3 H , s) , 6 . 50 (1 H , s) , 6 . 79 (1 H , d , J = 8 . 8 H z) , 7 . 01 (1 H , d d , J = 8 . 8 H z , 2 . 3 H z) , 7 . 20 - 7 . 37 (7 H , m) , 7 . 49 (1 H , d d , J = 8 . 8 H z , 2 . 6 H z) , 7 . 66 (1 H , d , J = 2 . 6 H z) , 7 . 70 (2 H , d , J = 8 . 2 H z) , 7 . 83 (2 H , d , J = 8 . 2 H z) 。

20

【0700】

実施例68

3 , 4 - ジクロロ - N - メチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド

30

融点：165.9 - 167.2。

【0701】

実施例69

N - メチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド塩酸塩

融点：256.9 - 257.7。

【0702】

実施例70

4 , N - ジメチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド塩酸塩

40

融点：246.4 - 247.2。

【0703】

実施例71

4 - メチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド

融点：198.3 - 200.3。

【0704】

50

実施例 7 2

3, 4 - ジクロロ - N - エチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド塩酸塩

融点 : 226.9 - 227.2 。

【 0705 】

実施例 7 3

4 - メトキシ - N - メチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド塩酸塩

融点 : 213.4 - 214.1 。

【 0706 】

実施例 7 4

プロパン - 2 - スルホン酸 [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] アミド

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

1.41 (6 H, d, J = 6.9 Hz), 2.48 (4 H, br s), 3.18 - 3.29 (1 H, m), 3.51 (2 H, s), 3.78 (7 H, s), 4.35 (2 H, q, J = 8.2 Hz), 6.38 (1 H, s), 6.58 (1 H, s), 6.89 (2 H, d, J = 2.6 Hz), 6.92 (2 H, d, J = 2.3 Hz), 7.12 (1 H, d, J = 1.6 Hz), 7.30 (1 H, s), 7.60 (1 H, d, J = 8.6 Hz), 7.72 (1 H, dd, J = 8.9 Hz, 2.6 Hz), 8.02 (1 H, d, J = 3.0 Hz) 。

【 0707 】

実施例 7 5

2, 4, 6 - トリメチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド塩酸塩

融点 : 191.3 - 192.5 。

【 0708 】

実施例 7 6

N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] メタンズルホンアミド臭化水素酸塩

融点 : 237.8 - 240.1 。

【 0709 】

実施例 7 7

N - [4 - メチル - 6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] メタンズルホンアミド臭化水素酸塩

融点 : 229.3 - 231.2 。

【 0710 】

実施例 7 8

N - メチル - N - [4 - メチル - 6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] メタンズルホンアミド臭化水素酸塩

融点 : 235.8 - 237.8 。

【 0711 】

実施例 7 9

10

20

30

40

50

4 - メトキシ - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド

MS : 710 [M + H] + .

【 0712 】

実施例 80

4 - クロロ - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド

MS : 714 [M + H] + .

【 0713 】

実施例 81

ナフタレン - 1 - スルホン酸 [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] アミド

MS : 730 [M + H] + .

【 0714 】

実施例 82

ナフタレン - 2 - スルホン酸 [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] アミド

MS : 730 [M + H] + .

【 0715 】

実施例 83

2 - メチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド

MS : 694 [M + H] + .

【 0716 】

実施例 84

4 - フルオロ - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド

MS : 698 [M + H] + .

【 0717 】

実施例 85

5 - クロロ - 2 - メトキシ - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド

MS : 744 [M + H] + .

【 0718 】

実施例 86

N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 2 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド

MS : 748 [M + H] + .

【 0719 】

実施例 87

チオフェン - 2 - スルホン酸 [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 -

10

20

30

40

50

イルオキシ)ピリジン - 3 - イル]アミド

MS : 686 [M + H] +。

【0720】

実施例 88

2 - クロロ - N - [6 - (1 - メチル - 2 - {4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ベンジル]ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル]ベンゼンスルホンアミド

MS : 714 [M + H] +。

【0721】

実施例 89

N - [6 - (1 - メチル - 2 - {4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ベンジル]ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル] - 2 - トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミド

MS : 764 [M + H] +。

【0722】

実施例 90

2 - [6 - (1 - メチル - 2 - {4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ベンジル]ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イルスルファモイル]安息香酸メチルエステル

MS : 738 [M + H] +。

【0723】

実施例 91

2 - シアノ - N - [6 - (1 - メチル - 2 - {4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ベンジル]ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル]ベンゼンスルホンアミド

MS : 705 [M + H] +。

【0724】

実施例 92

3 - メトキシ - N - [6 - (1 - メチル - 2 - {4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ベンジル]ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル]ベンゼンスルホンアミド

MS : 710 [M + H] +。

【0725】

実施例 93

3 - フルオロ - N - [6 - (1 - メチル - 2 - {4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ベンジル]ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル]ベンゼンスルホンアミド

MS : 698 [M + H] +。

【0726】

実施例 94

2 - フルオロ - N - [6 - (1 - メチル - 2 - {4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ベンジル]ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル]ベンゼンスルホンアミド

MS : 698 [M + H] +。

【0727】

実施例 95

N - [6 - (1 - メチル - 2 - {4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ベンジル]ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル] - 3 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド

MS : 748 [M + H] +。

10

20

30

40

50

【 0 7 2 8 】

実施例 9 6

N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミド

MS : 7 6 4 [M + H] + .

【 0 7 2 9 】

実施例 9 7

ピフェニル - 4 - スルホン酸 [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] アミド

MS : 7 5 6 [M + H] + .

【 0 7 3 0 】

実施例 9 8

3 , 4 - ジメトキシ - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド

MS : 7 4 0 [M + H] + .

【 0 7 3 1 】

実施例 9 9

2 , 5 - ジメトキシ - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド

MS : 7 4 0 [M + H] + .

【 0 7 3 2 】

実施例 1 0 0

3 - メチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド

MS : 6 9 4 [M + H] + .

【 0 7 3 3 】

実施例 1 0 1

N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 2 - ニトロベンゼンスルホンアミド

MS : 7 2 5 [M + H] + .

【 0 7 3 4 】

実施例 1 0 2

N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 3 - ニトロベンゼンスルホンアミド

MS : 7 2 5 [M + H] + .

【 0 7 3 5 】

実施例 1 0 3

3 - クロロ - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド

MS : 7 1 4 [M + H] + .

【 0 7 3 6 】

実施例 1 0 4

10

20

30

40

50

N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド

MS : 680 [M + H] + .

【 0737 】

実施例 105

2 - メトキシ - 5 - メチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド

MS : 724 [M + H] + .

【 0738 】

実施例 106

2 , 6 - ジクロロ - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド

MS : 748 [M + H] + .

【 0739 】

実施例 107

N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 3 - トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミド

MS : 764 [M + H] + .

【 0740 】

実施例 108

キノリン - 8 - スルホン酸 [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] アミド

MS : 731 [M + H] + .

【 0741 】

実施例 109

5 - ジメチルアミノナフタレン - 1 - スルホン酸 [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] アミド

MS : 773 [M + H] + .

【 0742 】

実施例 110

1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - スルホン酸 [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] アミド

MS : 684 [M + H] + .

【 0743 】

実施例 111

2 , 3 - ジクロロ - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド

MS : 748 [M + H] + .

【 0744 】

実施例 112

2 , 5 - ジクロロ - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イル

10

20

30

40

50

オキシ)ピリジン - 3 - イル]ベンゼンスルホンアミド

MS : 748 [M + H]⁺。

【0745】

実施例113

2, 4 - ジクロロ - N - [6 - (1 - メチル - 2 - {4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフル
オロエトキシ)ベンジル]ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1H - インドール - 6 - イル
オキシ)ピリジン - 3 - イル]ベンゼンスルホンアミド

MS : 748 [M + H]⁺。

【0746】

実施例114

2, 3, 4 - トリクロロ - N - [6 - (1 - メチル - 2 - {4 - [4 - (2, 2, 2 - トリ
フルオロエトキシ)ベンジル]ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1H - インドール - 6
- イルオキシ)ピリジン - 3 - イル]ベンゼンスルホンアミド

MS : 782 [M + H]⁺。

【0747】

実施例115

4 - メチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - {4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエ
トキシ)ベンジル]ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1H - インドール - 6 - イルオキシ
)ピリジン - 3 - イル] - 3 - ニトロベンゼンスルホンアミド

MS : 739 [M + H]⁺。

【0748】

実施例116

2 - クロロ - N - [6 - (1 - メチル - 2 - {4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエ
トキシ)ベンジル]ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1H - インドール - 6 - イルオキシ
)ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド

MS : 782 [M + H]⁺。

【0749】

実施例117

4 - クロロ - N - [6 - (1 - メチル - 2 - {4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエ
トキシ)ベンジル]ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1H - インドール - 6 - イルオキシ
)ピリジン - 3 - イル] - 3 - ニトロベンゼンスルホンアミド

MS : 759 [M + H]⁺。

【0750】

実施例118

2, 4, 6 - トリクロロ - N - [6 - (1 - メチル - 2 - {4 - [4 - (2, 2, 2 - トリ
フルオロエトキシ)ベンジル]ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1H - インドール - 6
- イルオキシ)ピリジン - 3 - イル]ベンゼンスルホンアミド

MS : 782 [M + H]⁺。

【0751】

実施例119

2 - クロロ - 4 - フルオロ - N - [6 - (1 - メチル - 2 - {4 - [4 - (2, 2, 2 - トリ
フルオロエトキシ)ベンジル]ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1H - インドール -
6 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル]ベンゼンスルホンアミド

MS : 732 [M + H]⁺。

【0752】

実施例120

2, 4 - ジクロロ - 5 - メチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - {4 - [4 - (2, 2,
2 - トリフルオロエトキシ)ベンジル]ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1H - インドー
ル - 6 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル]ベンゼンスルホンアミド

MS : 762 [M + H]⁺。

10

20

30

40

50

【0753】

実施例121

2 - クロロ - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 5 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド

MS : 782 [M + H] + .

【0754】

実施例122

2 , 4 , 5 - トリクロロ - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド

MS : 782 [M + H] + .

【0755】

実施例123

2 - メチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 5 - ニトロベンゼンスルホンアミド

MS : 739 [M + H] + .

【0756】

実施例124

2 - クロロ - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 3 - ニトロベンゼンスルホンアミド

MS : 759 [M + H] + .

【0757】

実施例125

2 - クロロ - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 5 - ニトロベンゼンスルホンアミド

MS : 759 [M + H] + .

【0758】

実施例126

2 - クロロ - 4 - シアノ - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド

MS : 739 [M + H] + .

【0759】

実施例127

2 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロ - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド

MS : 750 [M + H] + .

【0760】

実施例128

N - { 4 - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] スルファモイル } フェニル } アセトアミド

MS : 737 [M + H] + .

【0761】

実施例129

10

20

30

40

50

N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミド

MS : 725 [M + H] + .

【 0762 】

実施例 130

3 , 5 - ジクロロ - 2 - ヒドロキシ - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド

MS : 764 [M + H] + .

【 0763 】

実施例 131

4 - メトキシ - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 2 - ニトロベンゼンスルホンアミド

MS : 755 [M + H] + .

【 0764 】

実施例 132

4 - t - ブチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド

MS : 736 [M + H] + .

【 0765 】

実施例 133

4 - ヨード - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド

MS : 806 [M + H] + .

【 0766 】

実施例 134

3 - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] スルファモイル] 安息香酸

MS : 724 [M + H] + .

【 0767 】

実施例 135

2 - プロモ - 5 - クロロ - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド

MS : 792 [M + H] + .

【 0768 】

実施例 136

2 , 5 - ジメチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド

MS : 708 [M + H] + .

【 0769 】

実施例 137

2 , 5 - ジフルオロ - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イ

10

20

30

40

50

ルオキシ)ピリジン - 3 - イル]ベンゼンスルホンアミド

MS : 716 [M + H]⁺。

【0770】

実施例138

3 - シアノ - N - [6 - (1 - メチル - 2 - {4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ベンジル]ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1H - インドール - 6 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル]ベンゼンスルホンアミド

MS : 705 [M + H]⁺。

【0771】

実施例139

4 - メチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - {4 - [4 - (2, 2, 2, - トリフルオロエトキシ)ベンジル]ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1H - インドール - 6 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル]ナフタレン - 1 - スルホンアミド

MS : 744 [M + H]⁺。

【0772】

実施例140

N - [6 - (1 - メチル - 2 - {4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ベンジル]ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1H - インドール - 6 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル] - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシ - 6 - スルホンアミド

MS : 738 [M + H]⁺。

【0773】

実施例141

2, 4 - ジクロロ - 6 - メチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - {4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ベンジル]ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1H - インドール - 6 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル]ベンゼンスルホンアミド

MS : 762 [M + H]⁺。

【0774】

実施例142

3 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - メチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - {4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ベンジル]ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1H - インドール - 6 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル]ベンゼンスルホンアミド

MS : 746 [M + H]⁺。

【0775】

実施例143

4 - プロモ - 2 - メチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - {4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ベンジル]ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1H - インドール - 6 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル]ベンゼンスルホンアミド

MS : 772 [M + H]⁺。

【0776】

実施例144

N - [6 - (1 - メチル - 2 - {4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ベンジル]ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1H - インドール - 6 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル] - 4 - フェノキシベンゼンスルホンアミド

MS : 772 [M + H]⁺。

【0777】

実施例145

3 - プロモ - N - [6 - (1 - メチル - 2 - {4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ベンジル]ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1H - インドール - 6 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル]ベンゼンスルホンアミド

MS : 758 [M + H]⁺。

10

20

30

40

50

【0778】

実施例146

4 - シアノ - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド

MS : 705 [M + H] + .

【0779】

実施例147

N - { 2 - クロロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] スルファモイル } フェニル } アセトアミド

MS : 771 [M + H] + .

【0780】

実施例148

2 , 4 - ジフルオロ - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド

MS : 716 [M + H] + .

【0781】

実施例149

2 - メトキシ - 4 - メチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド

MS : 724 [M + H] + .

【0782】

実施例150

3 - クロロ - 2 - メチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド

MS : 728 [M + H] + .

【0783】

実施例151

2 , 6 - ジフルオロ - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド

MS : 716 [M + H] + .

【0784】

実施例152

5 - フルオロ - 2 - メチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド

MS : 712 [M + H] + .

【0785】

実施例153

4 - クロロ - 2 , 5 - ジメチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド

MS : 742 [M + H] + .

【0786】

実施例154

10

20

30

40

50

2 - クロロ - 6 - メチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド

MS : 728 [M + H] + .

【 0787 】

実施例 155

4 - イソプロピル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド

MS : 722 [M + H] + .

【 0788 】

実施例 156

3 - クロロ - 4 - フルオロ - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド

MS : 732 [M + H] + .

【 0789 】

実施例 157

4 - プロモ - 2 - フルオロ - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド

MS : 776 [M + H] + .

【 0790 】

実施例 158

3 - クロロ - 4 - メチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド

MS : 728 [M + H] + .

【 0791 】

実施例 159

3 , 4 - ジフルオロ - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド

MS : 716 [M + H] + .

【 0792 】

実施例 160

5 - クロロナフタレン - 1 - スルホン酸 [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] アミド

MS : 764 [M + H] + .

【 0793 】

実施例 161

5 - クロロナフタレン - 2 - スルホン酸 [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] アミド

MS : 764 [M + H] + .

【 0794 】

実施例 162

2 - プロモ - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ

10

20

30

40

50

) ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド

MS : 758 [M + H] + .

【 0795 】

実施例 163

5 - クロロチオフェン - 2 - スルホン酸 [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] アミド

MS : 720 [M + H] + .

【 0796 】

実施例 164

3 , 5 - ジクロロ - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド

MS : 748 [M + H] + .

【 0797 】

実施例 165

N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - オキサゾール - 5 - イルベンゼンスルホンアミド

MS : 747 [M + H] + .

【 0798 】

実施例 166

3 - { 4 - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イルスルファモイル] フェニル } プロピオン酸メチルエステル

MS : 766 [M + H] + .

【 0799 】

実施例 167

4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 7 - スルホン酸 [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] アミド

MS : 751 [M + H] + .

【 0800 】

実施例 168

3 - メチルキノリン - 8 - スルホン酸 [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] アミド

MS : 745 [M + H] + .

【 0801 】

実施例 169

N - { 5 - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イルスルファモイル] ナフタレン - 1 - イル } アセトアミド

MS : 787 [M + H] + .

【 0802 】

実施例 170

イソキノリン - 5 - スルホン酸 [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] アミド

10

20

30

40

50

MS : 731 [M + H]⁺。

【0803】

実施例 171

2, 2, 2 - トリフルオロエタンスルホン酸 [6 - (1 - メチル - 2 - {4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ベンジル]ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1H - インドール - 6 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル]アミド

MS : 686 [M + H]⁺。

【0804】

実施例 172

4 - メトキシ - 2, 3, 6 - トリメチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - {4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ベンジル]ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1H - インドール - 6 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル]ベンゼンスルホンアミド

MS : 752 [M + H]⁺。

【0805】

実施例 173

N - [6 - (1 - メチル - 2 - {4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ベンジル]ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1H - インドール - 6 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル]トリフルオロメタンスルホンアミド

MS : 672 [M + H]⁺。

【0806】

実施例 174

5 - クロロ - 1, 3 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - スルホン酸 [6 - (1 - メチル - 2 - {4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ベンジル]ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1H - インドール - 6 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル]アミド

MS : 732 [M + H]⁺。

【0807】

実施例 175

3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - スルホン酸 [6 - (1 - メチル - 2 - {4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ベンジル]ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1H - インドール - 6 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル]アミド

MS : 699 [M + H]⁺。

【0808】

実施例 176

2 - ヒドロキシ - 5 - [6 - (1 - メチル - 2 - {4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ベンジル]ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1H - インドール - 6 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イルスルファモイル]安息香酸

MS : 740 [M + H]⁺。

【0809】

実施例 177

4, 5 - ジクロロチオフェン - 2 - スルホン酸 [6 - (1 - メチル - 2 - {4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ベンジル]ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1H - インドール - 6 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル]アミド

MS : 754 [M + H]⁺。

【0810】

実施例 178

2, 5 - ジクロロチオフェン - 3 - スルホン酸 [6 - (1 - メチル - 2 - {4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ベンジル]ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1H - インドール - 6 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル]アミド

MS : 754 [M + H]⁺。

【0811】

10

20

30

40

50

実施例 179

5 - プロモチオフェン - 2 - スルホン酸 [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] アミド

MS : 764 [M + H] + .

【 0812 】

実施例 180

4 - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イルスルファモイル] 安息香酸

MS : 724 [M + H] + .

【 0813 】

実施例 181

N - { 4 - メチル - 5 - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イルスルファモイル] チアゾール - 2 - イル } アセトアミド

MS : 758 [M + H] + .

【 0814 】

実施例 182

3 - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イルスルファモイル] チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル

MS : 744 [M + H] + .

【 0815 】

実施例 183

5 - プロモ - 2 - メトキシ - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド

MS : 788 [M + H] + .

【 0816 】

実施例 184

N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンジルスルホンアミド

MS : 694 [M + H] + .

【 0817 】

実施例 185

(E) - 2 - フェニルエテンスルホン酸 [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] アミド

MS : 706 [M + H] + .

【 0818 】

実施例 186

2 , 3 , 4 - トリフルオロ - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド

MS : 734 [M + H] + .

【 0819 】

実施例 187

2 , 4 , 5 - トリフルオロ - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 -

10

20

30

40

50

トリフルオロエトキシ)ベンジル]ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル]ベンゼンスルホンアミド

MS : 734 [M + H] +。

【0820】

実施例188

ベンゾ [b] チオフェン - 2 - スルホン酸 [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] アミド

MS : 736 [M + H] +。

【0821】

10

実施例189

3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロパン - 1 - スルホン酸 [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] アミド

MS : 768 [M + H] +。

【0822】

実施例190

2 - ナフタレン - 1 - イルエタンズルホン酸 [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] アミド

MS : 758 [M + H] +。

【0823】

20

実施例191

シクロプロパンスルホン酸 [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] アミド

MS : 644 [M + H] +。

【0824】

実施例192

4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド

MS : 760 [M + H] +。

【0825】

30

実施例193

1 - メチル - 1 H - インドール - 7 - スルホン酸 [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] アミド

MS : 733 [M + H] +。

【0826】

40

実施例194

3 - [1 , 3] ジオキソラン - 2 - イルチオフェン - 2 - スルホン酸 [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] アミド

MS : 758 [M + H] +。

【0827】

実施例195

2 , 5 - ジメチルチオフェン - 3 - スルホン酸 [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] アミド

50

MS : 714 [M + H] +。

【 0828 】

実施例 196

2 - シアノ - 5 - メチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド

MS : 719 [M + H] +。

【 0829 】

実施例 197

5 - メチルチオフェン - 2 - スルホン酸 [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] アミド

10

MS : 700 [M + H] +。

【 0830 】

実施例 198

2 - メチル - 5 - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イルスルファモイル] フラン - 3 - カルボン酸メチルエステル

MS : 742 [M + H] +。

【 0831 】

20

実施例 199

1 - メチル - 5 - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イルスルファモイル] - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸メチルエステル

MS : 741 [M + H] +。

【 0832 】

実施例 200

5 - ピリジン - 2 - イルチオフェン - 2 - スルホン酸 [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] アミド

30

MS : 763 [M + H] +。

【 0833 】

実施例 201

5 - クロロ - 3 - メチルベンゾ [b] チオフェン - 2 - スルホン酸 [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] アミド

MS : 784 [M + H] +。

【 0834 】

実施例 202

40

ベンゾフラン - 2 - スルホン酸 [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] アミド

MS : 720 [M + H] +。

【 0835 】

実施例 203

5 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - スルホン酸 [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] アミド

MS : 760 [M + H] +。

50

【0836】

実施例204

2, 5 - ジメチルフラン - 3 - スルホン酸 [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] アミド

MS : 698 [M + H] + .

【0837】

実施例205

5 - フェニルチオフェン - 2 - スルホン酸 [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] アミド

MS : 762 [M + H] + .

【0838】

実施例206

4 - メトキシ - 5 - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イルスルファモイル] チオフェン - 3 - カルボン酸メチルエステル

MS : 774 [M + H] + .

【0839】

実施例207

4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチルチオフェン - 3 - スルホン酸 [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] アミド

MS : 830 [M + H] + .

【0840】

実施例208

5 - メチルベンゾ [b] チオフェン - 2 - スルホン酸 [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] アミド

MS : 750 [M + H] + .

【0841】

実施例209

5 - メチル - 3 - フェニルイソオキサゾール - 4 - スルホン酸 [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] アミド

MS : 761 [M + H] + .

【0842】

実施例210

1, 3, 5 - トリメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - スルホン酸 [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] アミド

MS : 712 [M + H] + .

【0843】

実施例211

2 - クロロ - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンジルスルホンアミド

MS : 728 [M + H] + .

【0844】

実施例212

10

20

30

40

50

ベンゾ [b] チオフェン - 3 - スルホン酸 [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] アミド

MS : 736 [M + H] + .

【 0845 】

実施例 213

6 - クロロイミダゾ [2 , 1 - b] チアゾール - 5 - スルホン酸 [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] アミド

MS : 760 [M + H] + .

【 0846 】

実施例 214

3 , 5 - ジメチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - スルホン酸 [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] アミド

MS : 774 [M + H] + .

【 0847 】

実施例 215

3 - プロモチオフェン - 2 - スルホン酸 [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] アミド

MS : 764 [M + H] + .

【 0848 】

実施例 216

5 - メチル - 2 - トリフルオロメチルフラン - 3 - スルホン酸 [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] アミド

MS : 752 [M + H] + .

【 0849 】

実施例 217

1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - スルホン酸 [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] アミド

MS : 684 [M + H] + .

【 0850 】

実施例 218

1 - メチル - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - スルホン酸 [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] アミド

MS : 752 [M + H] + .

【 0851 】

実施例 219

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - スルホン酸 [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] アミド

MS : 684 [M + H] + .

【 0852 】

実施例 220

1 - メチル - 1 H - インドール - 4 - スルホン酸 [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H

10

20

30

40

50

- インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] アミド

MS : 733 [M + H] + .

【 0853 】

実施例 221

2, 4 - ジメチルチアゾール - 5 - スルホン酸 [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] アミド

MS : 715 [M + H] + .

【 0854 】

実施例 222

N - { 6 - [2 - (4 - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - 3, 4 - ジクロロベンズアミドの製造

5 - [5 - (3, 4 - ジクロロベンゾイルアミノ) ピリジン - 2 - イルオキシ] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (0.250 g, 0.565 mmol) を THF (20 ml) に溶かし、1 - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン (0.125 g, 0.565 mmol)、次いで 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.119 g, 0.622 mmol) を加えて、室温で 15 時間攪拌した。反応液に水 (50 ml) を加えて、酢酸エチル (40 ml) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 30 : 1) で精製して、0.360 g の標題化合物を得た。

性状 : 淡黄粉末

¹H - NMR (DMSO - d₆) ppm :

2.43 (4 H, brs), 3.44 (2 H, s), 3.75 (4 H, brs), 5.99 (2 H, s), 6.76 - 6.79 (2 H, m), 6.84 - 6.90 (2 H, m), 6.95 - 6.99 (2 H, m), 7.32 (1 H, d, J = 2.1 Hz), 7.44 (1 H, d, J = 8.7 Hz), 7.83 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 7.94 (1 H, dd, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz), 8.15 (1 H, dd, J = 8.9 Hz, 2.6 Hz), 8.22 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 8.44 (1 H, d, J = 2.3 Hz), 10.50 (1 H, s), 11.64 (1 H, s)。

【 0855 】

適当な出発原料を用い、実施例 222 と同様にして以下の化合物を製造した。

【 0856 】

実施例 223

N - (6 - { 1 - [2 - (4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル] - 1 H - インドール - 4 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジクロロベンズアミド

¹H - NMR (DMSO - d₆) ppm :

2.36 (2 H, brs), 2.47 (2 H, brs), 3.47 (2 H, brs), 3.53 (2 H, s), 3.59 (2 H, brs), 5.19 (2 H, s), 6.08 (1 H, d, J = 3.1 Hz), 6.75 (1 H, d, J = 7.6 Hz), 7.05 (1 H, d, J = 8.9 Hz), 7.07 - 7.13 (2 H, m), 7.20 - 7.36 (5 H, m), 7.84 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.95 (1 H, dd, J = 8.4 Hz, 2.1 Hz), 8.19 (1 H, dd, J = 8.9 Hz, 2.8 Hz), 8.22 - 8.23 (1 H, m), 8.45 (1 H, d, J = 2.8 Hz), 10.56 (1 H, s)。

【 0857 】

実施例 224

N - (6 - { 1 - [2 - (4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル] -

1 H - インドール - 4 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド

1 H - NMR (DMSO - d 6) ppm :

2 . 3 6 (2 H , b r s) , 2 . 4 9 (2 H , b r s) , 3 . 4 7 (2 H , b r s) , 3 . 5 4 (2 H , s) , 3 . 5 9 (2 H , b r s) , 5 . 1 9 (2 H , s) , 6 . 0 9 (1 H , d , J = 3 . 1 H z) , 6 . 7 6 (1 H , d , J = 7 . 1 H z) , 7 . 0 6 (1 H , d , J = 8 . 9 H z) , 7 . 0 8 - 7 . 1 4 (1 H , m) , 7 . 2 0 - 7 . 2 3 (2 H , m) , 7 . 2 7 - 7 . 3 6 (5 H , m) , 7 . 9 3 (2 H , d , J = 8 . 4 H z) , 8 . 1 7 (2 H , d , J = 8 . 1 H z) , 8 . 2 1 (1 H , d d , J = 8 . 9 H z , 2 . 6 H z) , 8 . 4 7 (1 H , d , J = 2 . 6 H z) , 1 0 . 6 4 (1 H , s) .

10

【 0 8 5 8 】

実施例 2 2 5

N - { 6 - [2 - (4 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル } - 6 - ピロール - 1 - イルニコチンアミド

融点 : 1 5 5 - 1 5 8 。

【 0 8 5 9 】

実施例 2 2 6

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - メトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 6 - ピロール - 1 - イルニコチンアミド

融点 : 1 9 4 - 1 9 5 。

20

【 0 8 6 0 】

実施例 2 2 7

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - メトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 6 - ピロール - 1 - イルニコチンアミドニシュウ酸塩

融点 : 1 8 5 - 1 8 7 。

【 0 8 6 1 】

実施例 2 2 8

5 - プロモ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (6 - { 2 - [4 - (4 - メトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) アミド臭化水素酸塩

融点 : 2 6 3 - 2 6 5 。

30

【 0 8 6 2 】

実施例 2 2 9

5 - プロモ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (6 - { 2 - [4 - (4 - メトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) メチルアミドマレイン酸塩

融点 : 2 0 5 - 2 0 7 。

40

【 0 8 6 3 】

実施例 2 3 0

5 - トリフルオロメチルピリジン - 2 - カルボン酸 (6 - { 2 - [4 - (4 - メトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) アミドニ臭化水素酸塩

融点 : 2 4 1 - 2 4 3 。

【 0 8 6 4 】

実施例 2 3 1

2 - クロロ - N - (6 - { 2 - [4 - (4 - メトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 -

50

トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点：239 - 241 。

【0865】

実施例232

N - [6 - (2 - { 4 - [(4 - メトキシベンジル) メチルアミノ] ピペリジン - 1 - カルボニル } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドシュウ酸塩

¹H - NMR (DMSO - d₆) ppm :

1 . 7 2 - 1 . 7 9 (2 H , m) , 2 . 0 7 (2 H , b r s) , 2 . 4 9 - 2 . 5 1 (3 H , b r s) , 3 . 0 1 (2 H , b r s) , 3 . 3 7 (1 H , b r s) , 3 . 7 7 7 (3 H , s) , 3 . 7 8 3 (3 H , s) , 4 . 1 0 (4 H , b r s) , 6 . 6 9 (1 H , s) , 6 . 9 7 - 7 . 0 7 (4 H , m) , 7 . 3 5 (1 H , d , J = 2 . 4 H z) , 7 . 4 2 (2 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 5 6 (1 H , d , J = 8 . 9 H z) , 7 . 9 3 (2 H , d , J = 8 . 1 H z) , 8 . 1 5 - 8 . 2 0 (3 H , m) , 8 . 4 7 (1 H , d , J = 2 . 4 H z) , 1 0 . 6 1 (1 H , s) 。

10

【0866】

実施例233

N - [6 - (2 - { 4 - [(4 - メトキシフェニル) メチルアミノ] ピペリジン - 1 - カルボニル } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド

融点：139 - 142 。

【0867】

実施例234

N - { 6 - [1 , 4 - ジメチル - 2 - (4 - ピリジン - 2 - イルメチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドニメタンスルホン酸塩

融点：149 - 150 。

【0868】

実施例235

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - メトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 , 4 - ジメチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド

融点：219 - 221 。

【0869】

実施例236

N - { 6 - [1 - メチル - 2 - (4 - ピリジン - 2 - イルメチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドニシュウ酸塩

融点：176 - 178 。

【0870】

実施例237

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - シアノベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

2 . 5 0 (4 H , s) , 3 . 6 0 (2 H , s) , 3 . 7 0 - 3 . 7 9 (7 H , m) , 6 . 5 7 (1 H , s) , 6 . 9 4 (2 H , t , J = 7 . 3 H z) , 7 . 1 2 (1 H , s) , 7 . 4 7 (2 H , d , J = 8 . 1 H z) , 7 . 5 8 - 7 . 6 8 (3 H , m) , 7 . 7 4 (2 H , d , J = 7 . 3 H z) , 7 . 9 9 (2 H , d , J = 8 . 2 H z) , 8 . 1 1 (1 H , b r s) , 8 . 1 8 (1 H , d , J = 8 . 9 H z) , 8 . 2 8 (1 H , d , J = 2 . 6 H

40

50

z)。

【0871】

実施例238

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - メトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド

1 H - NMR (C D C l 3) p p m :

2 . 4 8 (4 H , s) , 3 . 5 0 (2 H , s) , 3 . 7 7 (7 H , s) , 3 . 8 1 (3 H , s) , 6 . 5 7 (1 H , s) , 6 . 8 4 - 6 . 9 7 (4 H , m) , 7 . 1 2 (1 H , d , J = 1 . 5 H z) , 7 . 1 9 - 7 . 2 3 (2 H , m) , 7 . 5 9 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 7 5 (2 H , d , J = 7 . 9 H z) , 7 . 9 9 (3 H , d , J = 8 . 2 H z) , 8 . 1 8 (1 H , d , J = 8 . 7 H z) , 8 . 2 7 (1 H , d , J = 2 . 5 H z)

10

【0872】

実施例239

N - (6 - { 1 - メチル - 2 - [4 - (ピリジン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド

融点 : 1 6 2 - 1 6 4 。

【0873】

実施例240

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - メトキシベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド

融点 : 1 9 5 - 1 9 6 。

【0874】

実施例241

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - メトキシベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド

融点 : 1 2 6 - 1 2 8 。

30

【0875】

実施例242

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - シアノベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド

融点 : 1 3 5 - 1 3 7 。

【0876】

実施例243

N - { 6 - [1 - メチル - 2 - (4 - ピリジン - 2 - イルメチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 7 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドニシュウ酸塩

融点 : 1 2 1 - 1 2 3 。

40

【0877】

実施例244

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - メトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 7 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド

1 H - NMR (C D C l 3) p p m :

2 . 4 5 (4 H , b r s) , 3 . 4 7 (2 H , s) , 3 . 7 1 (4 H , b r s) , 3 . 7

50

9 (3 H , s) , 3 . 8 0 (3 H , s) , 6 . 5 2 (1 H , s) , 6 . 8 5 (3 H , d , J = 8 . 7 H z) , 6 . 9 0 (1 H , d d , J = 7 . 7 H z , 0 . 7 H z) , 7 . 0 7 (1 H , t , J = 7 . 7 H z) , 7 . 1 9 - 7 . 2 4 (2 H , m) , 7 . 4 3 (1 H , d d , J = 8 . 0 H z , 0 . 7 H z) , 7 . 6 9 (2 H , d , J = 8 . 4 H z) , 7 . 9 5 (2 H , d , J = 8 . 1 H z) , 8 . 1 3 (1 H , d d , J = 8 . 8 H z , 2 . 7 H z) , 8 . 2 8 (1 H , d , J = 2 . 6 H z) , 8 . 4 6 (1 H , s) 。

【 0 8 7 8 】

実施例 2 4 5

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - シアノベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 7 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド

10

融点 : 2 2 8 - 2 2 9 。

【 0 8 7 9 】

実施例 2 4 6

N - { 6 - [1 - メチル - 2 - (4 - ピリジン - 2 - イルメチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 4 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点 : 1 8 6 - 1 8 9 。

【 0 8 8 0 】

実施例 2 4 7

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - メトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド

20

1 H - NMR (C D C l 3) p p m :

2 . 4 3 (4 H , b r s) , 3 . 4 6 (2 H , s) , 3 . 7 1 (4 H , b r s) , 3 . 7 9 (6 H , s) , 6 . 3 3 (1 H , s) , 6 . 8 2 - 6 . 8 9 (4 H , m) , 7 . 1 6 - 7 . 3 1 (4 H , m) , 7 . 7 3 (2 H , d , J = 8 . 1 H z) , 8 . 0 0 (2 H , d , J = 8 . 2 H z) , 8 . 0 5 (1 H , d , J = 9 . 1 H z) , 8 . 2 3 (1 H , d , J = 2 . 6 H z) , 8 . 2 8 (1 H , s) 。

【 0 8 8 1 】

実施例 2 4 8

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - シアノベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド

30

1 H - NMR (C D C l 3) p p m :

2 . 4 5 (4 H , b r s) , 3 . 5 7 (2 H , s) , 3 . 7 3 (4 H , b r s) , 3 . 8 0 (3 H , s) , 6 . 3 6 (1 H , s) , 6 . 8 2 - 6 . 8 9 (2 H , m) , 7 . 1 9 (1 H , d , J = 8 . 2 H z) , 7 . 3 0 (1 H , d , J = 8 . 2 H z) , 7 . 4 4 (2 H , d , J = 8 . 2 H z) , 7 . 6 0 (2 H , d , J = 8 . 4 H z) , 7 . 7 4 (2 H , d , J = 8 . 2 H z) , 8 . 0 0 (2 H , d , J = 8 . 1 H z) , 8 . 0 6 (1 H , d d , J = 8 . 8 H z , 2 . 7 H z) , 8 . 2 4 (2 H , d , J = 2 . 6 H z) 。

40

【 0 8 8 2 】

実施例 2 4 9

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - ジフルオロメトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 2 - メトキシメトキシ - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド

1 H - NMR (C D C l 3) p p m :

2 . 4 9 (4 H , b r s) , 3 . 5 3 (2 H , s) , 3 . 5 8 (3 H , s) , 3 . 7 8 (4 H , b r s) , 3 . 8 4 (3 H , s) , 5 . 4 4 (2 H , s) , 6 . 5 0 (1 H , t , J = 7 . 4 H z) , 6 . 5 5 (1 H , s) , 6 . 9 2 (1 H , d , J = 8 . 9 H z) , 7 .

50

0.9 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.03 - 7.18 (1H, m), 7.32 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.30 - 7.55 (4H, m), 8.22 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.27 (1H, dd, J = 8.9 Hz, 2.5 Hz), 8.36 (1H, d, J = 7.9 Hz), 9.61 (1H, s)。

【0883】

実施例 250

N - [6 - (1 - メチル - 2 - {4 - [4 - (1, 1, 2, 2 - テトラフルオロエトキシ)ベンジル]ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1H - インドール - 6 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点: 279 - 282 (分解)。

10

【0884】

実施例 251

N - (6 - {2 - [4 - (4 - イソプロポキシベンジル)ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1H - インドール - 6 - イルオキシ}ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点: 265 - 267 (分解)。

【0885】

実施例 252

N - (6 - {2 - [4 - (4 - t - ブチルベンジル)ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1H - インドール - 6 - イルオキシ}ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

20

¹H - NMR (DMSO - d₆) ppm:

1.30 (9H, s), 3.10 - 3.60 (6H, m), 3.76 (3H, s), 4.37 (2H, s), 4.35 - 4.60 (2H, m), 6.82 (1H, s), 6.90 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.35 (1H, s), 7.48 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.17 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.21 (1H, dd, J = 8.5 Hz, 2.6 Hz), 8.50 (1H, d, J = 2.6 Hz), 10.61 (1H, s)。

【0886】

30

実施例 253

2 - クロロ - N - (6 - {2 - [4 - (4 - イソプロポキシベンジル)ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1H - インドール - 6 - イルオキシ}ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点: 237.2 - 238.2。

【0887】

実施例 254

3, 4 - ジクロロ - N - (6 - {2 - [4 - (4 - ジフルオロメトキシベンジル)ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1H - インドール - 6 - イルオキシ}ピリジン - 3 - イル)ベンズアミド臭化水素酸塩

40

融点: 249.0 - 253.7。

【0888】

実施例 255

3, 4 - ジクロロ - N - (6 - {2 - [4 - (4 - イソプロポキシベンジル)ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1H - インドール - 6 - イルオキシ}ピリジン - 3 - イル)ベンズアミド臭化水素酸塩

融点: 239.7 - 243.5。

【0889】

実施例 256

3, 4 - ジクロロ - N - (6 - {1 - メチル - 2 - [4 - (4 - プロポキシベンジル)ピ

50

ペラジン - 1 - カルボニル] - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド臭化水素酸塩

融点 : 239.2 - 240.4 。

【0890】

実施例 257

N - { 6 - [2 - (4 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - 3 , 4 - ジクロロベンズアミド臭化水素酸塩

融点 : 241.3 - 243.9 。

【0891】

実施例 258

3 , 4 - ジクロロ - N - (6 - { 2 - [4 - (4 - メトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド臭化水素酸塩

融点 : 234.6 - 237.2 。

【0892】

実施例 259

3 , 4 - ジクロロ - N - (6 - { 2 - [4 - (4 - メトキシメチルベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド臭化水素酸塩

融点 : 243.6 - 247.7 。

【0893】

実施例 260

3 , 4 - ジクロロ - N - (6 - { 2 - [4 - (4 - イソブチルベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド臭化水素酸塩

融点 : 255.8 - 257.4 。

【0894】

実施例 261

3 , 4 - ジクロロ - N - [6 - (2 - { 4 - [4 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 3 - メトキシベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンズアミド臭化水素酸塩

¹H - NMR (DMSO - d₆) ppm :

3.19 - 3.48 (8 H , m) , 3.76 (3 H , s) , 3.84 (3 H , s) , 4.34 - 4.42 (4 H , m) , 6.40 (1 H , tt , J = 5.4 Hz , 3.7 Hz) , 6.82 (1 H , s) , 6.91 (1 H , dd , J = 8.5 Hz , 1.9 Hz) , 7.05 (2 H , d , J = 8.9 Hz) , 7.15 - 7.18 (2 H , m) , 7.36 (1 H , d , J = 1.5 Hz) , 7.65 (1 H , d , J = 8.6 Hz) , 7.84 (1 H , d , J = 8.4 Hz) , 7.95 (1 H , dd , J = 8.3 Hz , 1.6 Hz) , 8.18 (1 H , dd , J = 8.8 Hz , 2.7 Hz) , 8.22 (1 H , d , J = 2.0 Hz) , 8.47 (1 H , d , J = 2.8 Hz) , 9.86 (1 H , br s) , 10.53 (1 H , s) 。

【0895】

実施例 262

3 , 4 - ジクロロ - N - (6 - { 1 - メチル - 2 - [4 - (4 - トリフルオロメチルベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド臭化水素酸塩

融点 : 259.4 - 260.7 。

【0896】

実施例 263

10

20

30

40

50

3, 4 - ジクロロ - N - (6 - { 2 - [4 - (4 - シアノベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド臭化水素酸塩

融点：263.9 - 267.4 。

【0897】

実施例 264

3, 4 - ジクロロ - N - (6 - { 1 - メチル - 2 - [4 - (4 - トリフルオロメトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド臭化水素酸塩

融点：261.6 - 264.7 。

【0898】

実施例 265

3, 4 - ジクロロ - N - (6 - { 2 - [4 - (2 - フルオロ - 4 - イソプロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド臭化水素酸塩

融点：242.5 - 246.7 。

【0899】

実施例 266

3, 4 - ジクロロ - N - (6 - { 2 - [4 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド臭化水素酸塩

融点：244.3 - 247.0 。

【0900】

実施例 267

2 - ヒドロキシ - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点：214 - 219 (分解) 。

【0901】

実施例 268

3, 4 - ジクロロ - N - [6 - (2 - { 4 - [4 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンズアミド臭化水素酸塩

融点：221.5 - 222.3 。

【0902】

実施例 269

3, 4 - ジクロロ - N - { 6 - [1 - メチル - 2 - (4 - ピリジン - 2 - イルメチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } ベンズアミド二臭化水素酸塩

1 H - NMR (DMSO - d6) ppm :

3.40 (4 H , b r s) , 3.98 (3 H , s) , 4.25 (4 H , b r s) , 4.57 (2 H , b r s) , 6.82 (1 H , s) , 6.91 (1 H , d d , J = 8.1 Hz , 2.7 Hz) , 7.05 (1 H , d , J = 8.1 Hz) , 7.36 (1 H , d , J = 2.7 Hz) , 7.49 - 7.61 (2 H , m) , 7.64 (1 H , d , J = 8.1 Hz) , 7.85 (1 H , d , J = 8.1 Hz) , 7.91 - 8.02 (2 H , m) , 8.18 (1 H , d d , J = 8.1 Hz , 2.7 Hz) , 8.23 (1 H , d , J = 2.7 Hz) , 8.48 (1 H , d , J = 2.7 Hz) , 8.73 (1 H , d , J = 5.4 Hz) , 10.53 (1 H , b r s) 。

【0903】

実施例 270

10

20

30

40

50

2 - ヒドロキシ - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

1 H - NMR (DMSO - d 6) p p m :

3 . 2 1 (2 H , b r s) , 3 . 3 9 (4 H , b r s) , 3 . 7 5 (3 H , s) , 4 . 3 7 (2 H , s) , 4 . 4 6 (2 H , b r s) , 4 . 8 2 (2 H , q , J = 8 . 6 H z) , 6 . 8 1 (1 H , s) , 6 . 9 0 (1 H , d d , J = 8 . 6 H z , 1 . 7 H z) , 7 . 0 5 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 1 8 (2 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 2 9 (1 H , s) , 7 . 3 0 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 3 5 (1 H , d , J = 1 . 7 H z) , 7 . 5 2 (2 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 6 5 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) , 8 . 0 1 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) , 8 . 1 7 (1 H , d d , J = 8 . 6 H z , 2 . 7 H z) , 8 . 4 5 (1 H , d , J = 2 . 7 H z) , 9 . 9 1 (1 H , s) , 1 0 . 5 3 (1 H , s) .

【 0 9 0 4 】

実施例 2 7 1

N - [2 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリミジン - 5 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド塩酸塩

融点 : 2 5 0 . 8 - 2 5 4 . 2 。

【 0 9 0 5 】

実施例 2 7 2

N - [2 - (2 - { 4 - [4 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリミジン - 5 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド塩酸塩

融点 : 2 5 1 . 4 - 2 5 3 . 5 。

【 0 9 0 6 】

実施例 2 7 3

N - (2 - { 2 - [4 - (4 - イソプロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリミジン - 5 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド塩酸塩

融点 : 2 4 9 . 8 - 2 5 1 . 0 。

【 0 9 0 7 】

実施例 2 7 4

N - (2 - { 2 - [4 - (4 - ジフルオロメトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリミジン - 5 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド塩酸塩

融点 : 2 4 7 . 7 - 2 4 9 . 8 。

【 0 9 0 8 】

実施例 2 7 5

N - [6 - (2 - { 4 - [4 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 , N - ジメチルベンズアミド塩酸塩

融点 : 2 0 7 . 8 - 2 0 9 . 3 。

【 0 9 0 9 】

実施例 2 7 6

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - ジフルオロメトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 , N - ジメチルベンズアミド

融点 : 1 4 0 . 1 - 1 4 1 . 3 。

【 0 9 1 0 】

10

20

30

40

50

実施例 277

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - イソプロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 , N - ジメチルベンズアミド塩酸塩

融点 : 230 . 1 - 232 . 0 。

【 0911 】

実施例 278

4 , N - ジメチル - N - (6 - { 1 - メチル - 2 - [4 - (4 - プロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド塩酸塩

融点 : 231 . 2 - 231 . 8 。

【 0912 】

実施例 279

N - [6 - (2 - { 4 - [4 - (2 - フルオロ - 1 - フルオロメチルエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - N - メチル - 4 - トリフルオロメトキシベンズアミド臭化水素酸塩

融点 : 227 . 5 - 230 . 3 。

【 0913 】

実施例 280

4 - ジフルオロメトキシ - N - メチル - N - (6 - { 1 - メチル - 2 - [4 - (4 - プロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド塩酸塩

融点 : 226 . 9 - 229 . 0 。

【 0914 】

実施例 281

4 - ジフルオロメトキシ - N - (6 - { 2 - [4 - (4 - イソプロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチルベンズアミド塩酸塩

融点 : 229 . 7 - 230 . 4 。

【 0915 】

実施例 282

4 - ジフルオロメトキシ - N - (6 - { 2 - [4 - (4 - ジフルオロメトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点 : 198 . 7 - 200 . 5 。

【 0916 】

実施例 283

N - [6 - (2 - { 4 - [4 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - ジフルオロメトキシ - N - メチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点 : 196 . 9 - 198 . 6 。

【 0917 】

実施例 284

4 - ジフルオロメトキシ - N - メチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンズアミド臭化水素酸塩

融点 : 203 . 8 - 205 . 6 。

【 0918 】

実施例 285

N - メチル - N - [6 - (2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベン

10

20

30

40

50

ジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] メタンスルホンアミド

融点 : 167.0 - 168.1 。

【0919】

実施例 286

N - [6 - (2 - { 4 - [4 - (2 - フルオロ - 1 - フルオロメチルエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 2 - メトキシ - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

2.49 (4 H , b r s) , 3.50 (2 H , s) , 3.78 (4 H , b r s) , 3.79 (3 H , s) , 4.12 (3 H , s) , 4.58 - 4.77 (5 H , m) , 6.58 (1 H , d , J = 0.7 Hz) , 6.92 - 6.96 (4 H , m) , 7.14 (1 H , d , J = 2.0 Hz) , 7.25 - 7.28 (3 H , m) , 7.41 (1 H , d d , J = 8.2 Hz , 0.8 Hz) , 7.60 (1 H , d , J = 8.7 Hz) , 8.26 (2 H , m) , 8.40 (1 H , d d , J = 8.2 Hz , 0.7 Hz) , 9.63 (1 H , s) 。

10

【0920】

実施例 287

N - [6 - (2 - { 4 - [4 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 2 - メトキシ - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

2.51 (4 H , b r s) , 3.53 (2 H , s) , 3.78 (3 H , s) , 3.80 (4 H , s) , 4.12 (3 H , s) , 4.18 (2 H , t d , J = 13.3 Hz , 4.3 Hz) , 6.09 (1 H , t t , J = 55.1 Hz , 4.2 Hz) , 6.58 (1 H , s) , 6.89 (2 H , d , J = 8.6 Hz) , 6.92 - 6.97 (3 H , m) , 7.14 (1 H , d , J = 1.6 Hz) , 7.26 - 7.29 (3 H , m) , 7.41 (1 H , d , J = 7.9 Hz) , 7.60 (1 H , d , J = 8.6 Hz) , 8.24 - 8.29 (2 H , m) , 8.40 (1 H , d , J = 7.9 Hz) , 9.63 (1 H , s) 。

20

【0921】

実施例 288

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - イソプロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 2 - メトキシ - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

1.33 (3 H , s) , 1.36 (3 H , s) , 2.49 (4 H , b r s) , 3.49 (2 H , s) , 3.77 (4 H , b r s) , 3.78 (3 H , s) , 4.12 (3 H , s) , 4.49 - 4.58 (1 H , m) , 6.58 (1 H , d , J = 0.7 Hz) , 6.85 (2 H , d t , J = 9.2 Hz , 2.4 Hz) , 6.91 - 6.97 (2 H , m) , 7.13 (1 H , d , J = 2.0 Hz) , 7.22 (2 H , d , J = 8.6 Hz) , 7.26 - 7.27 (1 H , m) , 7.41 (1 H , d , J = 8.1 Hz) , 7.60 (1 H , d , J = 8.6 Hz) , 8.23 - 8.28 (2 H , m) , 8.40 (1 H , d , J = 8.1 Hz) , 9.64 (1 H , s) 。

30

40

【0922】

実施例 289

2 - メトキシ - N - (6 - { 1 - メチル - 2 - [4 - (4 - プロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

1.04 (3 H , t , J = 7.4 Hz) , 1.81 (2 H , t d , J = 14.1 Hz , 7.3 Hz) , 2.49 (4 H , b r s) , 3.50 (2 H , b r s) , 3.78 (7 H ,

50

b r s) , 3 . 9 2 (2 H , t , J = 6 . 6 H z) , 4 . 1 2 (3 H , s) , 6 . 5 8 (1 H , d , J = 0 . 5 H z) , 6 . 8 7 (2 H , d t , J = 9 . 0 H z , 2 . 2 H z) , 6 . 9 2 - 6 . 9 7 (2 H , m) , 7 . 1 4 (1 H , d , J = 2 . 0 H z) , 7 . 2 4 - 7 . 2 7 (3 H , m) , 7 . 4 1 (1 H , d , J = 8 . 4 H z) , 7 . 6 0 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) , 8 . 2 4 - 8 . 2 7 (2 H , m) , 8 . 4 0 (1 H , d , J = 8 . 1 H z) , 9 . 6 4 (1 H , s) 。

【0923】

実施例290

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - ジフルオロメトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 2 - メトキシ - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド

10

¹H - NMR (C D C l 3) p p m :

2 . 4 9 (4 H , b r s) , 3 . 5 4 (2 H , s) , 3 . 7 9 (7 H , b r s) , 4 . 1 2 (3 H , s) , 6 . 5 1 (1 H , t , J = 7 4 . 0 H z) , 6 . 5 9 (1 H , d , J = 0 . 7 H z) , 6 . 9 3 - 6 . 9 6 (2 H , m) , 7 . 0 7 - 7 . 1 4 (3 H , m) , 7 . 2 7 (1 H , s) , 7 . 3 4 (2 H , d , J = 8 . 4 H z) , 7 . 4 1 (1 H , d , J = 8 . 2 H z) , 7 . 6 0 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) , 8 . 2 4 - 8 . 2 8 (2 H , m) , 8 . 3 9 (1 H , d , J = 8 . 1 H z) , 9 . 6 4 (1 H , s) 。

【0924】

実施例291

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - ジフルオロメトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメトキシベンズアミド塩酸塩

20

融点 : 2 5 6 . 2 - 2 5 6 . 5 。

【0925】

実施例292

N - (6 - { 2 - [(S) - 4 - (4 - ジフルオロメトキシベンジル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメトキシベンズアミド臭化水素酸塩

融点 : 1 9 9 . 4 - 2 0 2 . 1 。

30

【0926】

実施例293

N - [6 - (1 - メチル - 2 - { (S) - 3 - メチル - 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメトキシベンズアミド臭化水素酸塩

融点 : 1 9 9 . 4 - 2 0 3 . 1 。

【0927】

実施例294

N - (6 - { 2 - [(S) - 4 - (4 - ジフルオロメトキシベンジル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメトキシベンズアミド

40

¹H - NMR (C D C l 3) p p m :

1 . 2 1 (3 H , b r s) , 2 . 1 7 (1 H , b r s) , 2 . 5 5 (1 H , b r s) , 2 . 7 1 (1 H , b r s) , 3 . 2 2 (2 H , d , J = 1 3 . 5 H z) , 3 . 3 8 - 3 . 5 0 (4 H , m) , 3 . 7 6 (3 H , s) , 3 . 9 9 - 4 . 1 2 (3 H , m) , 6 . 5 0 (1 H , t , J = 7 2 . 9 H z) , 6 . 5 6 (1 H , s) , 6 . 8 3 - 6 . 8 7 (2 H , m) , 7 . 0 7 - 7 . 1 0 (5 H , m) , 7 . 3 2 - 7 . 3 6 (4 H , m) , 7 . 4 2 (1 H , d d , J = 8 . 6 H z , 3 . 0 H z) , 7 . 5 8 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 8 5 (1 H , d , J = 2 . 6 H z) 。

【0928】

50

実施例 295

N - メチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { (S) - 3 - メチル - 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメトキシベンズアミド
1 H - NMR (C D C l 3) p p m :

1 . 17 (3 H , b r s) , 2 . 17 (1 H , b r s) , 2 . 52 (1 H , b r s) , 2 . 71 (1 H , b r s) , 3 . 19 (2 H , d , J = 13 . 5 H z) , 3 . 31 (1 H , b r s) , 3 . 49 (3 H , s) , 3 . 76 (3 H , s) , 3 . 98 (3 H , d , J = 12 . 9 H z) , 4 . 35 (2 H , q , J = 8 . 2 H z) , 6 . 56 (1 H , s) , 6 . 85 (2 H , d , J = 8 . 6 H z) , 6 . 91 (2 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 06 - 7 . 08 (3 H , m) , 7 . 28 (2 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 34 (2 H , d , J = 8 . 9 H z) , 7 . 42 (1 H , d , J = 6 . 3 H z) , 7 . 58 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 85 (1 H , d , J = 2 . 6 H z) 。

【 0929 】

実施例 296

2 - メトキシ - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { (S) - 3 - メチル - 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド
塩酸塩

1 H - NMR (D M S O - d 6) p p m :

1 . 09 - 1 . 59 (3 H , m) , 2 . 11 - 2 . 19 (1 H , m) , 2 . 64 - 2 . 68 (1 H , m) , 3 . 10 - 3 . 26 (2 H , m) , 3 . 44 (1 H , s) , 3 . 70 - 3 . 74 (3 H , m) , 3 . 86 - 3 . 91 (1 H , m) , 3 . 96 (3 H , s) , 4 . 02 - 4 . 10 (1 H , m) , 4 . 30 - 4 . 39 (2 H , m) , 4 . 68 - 4 . 86 (2 H , m) , 6 . 65 - 6 . 80 (1 H , m) , 6 . 85 - 6 . 90 (1 H , m) , 7 . 00 - 7 . 05 (2 H , m) , 7 . 17 (1 H , d , J = 8 . 1 H z) , 7 . 28 - 7 . 31 (2 H , m) , 7 . 42 (1 H , d , J = 8 . 1 H z) , 7 . 46 (1 H , s) , 7 . 57 - 7 . 64 (2 H , m) , 7 . 76 (1 H , d , J = 7 . 6 H z) , 8 . 17 (1 H , d d , J = 8 . 8 H z , 2 . 7 H z) , 8 . 44 (1 H , d , J = 2 . 5 H z) , 10 . 40 (1 H , s) , 10 . 86 (1 H , b r s) 。

【 0930 】

実施例 297

N - [6 - (1 , 3 - ジメチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

1 H - NMR (D M S O - d 6) p p m :

2 . 23 - 2 . 28 (3 H , m) , 3 . 17 - 3 . 27 (4 H , m) , 3 . 37 (3 H , s) , 3 . 41 - 3 . 50 (2 H , m) , 3 . 58 - 3 . 65 (3 H , m) , 4 . 36 - 4 . 64 (4 H , m) , 4 . 82 (2 H , q , J = 8 . 8 H z) , 6 . 77 (1 H , d , J = 7 . 4 H z) , 6 . 96 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 16 - 7 . 23 (3 H , m) , 7 . 48 - 7 . 57 (5 H , m) , 7 . 68 (2 H , d , J = 8 . 1 H z) , 7 . 83 (1 H , d d , J = 8 . 7 H z , 2 . 3 H z) , 7 . 93 (1 H , b r s) , 9 . 89 (1 H , b r s) 。

【 0931 】

実施例 298

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - ジフルオロメトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

1 H - NMR (D M S O - d 6) p p m :

2 . 21 - 2 . 31 (3 H , m) , 3 . 05 - 3 . 24 (4 H , m) , 3 . 37 (3 H ,

10

20

30

40

50

s), 3.43 - 3.46 (2H, m), 3.56 - 3.65 (3H, m), 3.94 (2H, brs), 4.40 - 4.45 (2H, m), 6.76 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.96 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.23 (1H, s), 7.29 - 7.31 (2H, m), 7.32 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.50 - 7.70 (7H, m), 7.83 (1H, dd, J = 8.7 Hz, 2.2 Hz), 7.93 (1H, brs), 9.94 (1H, brs)。

【0932】

実施例299

N - (6 - {2 - [(S) - 4 - (4 - ジフルオロメトキシベンジル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1H - インドール - 6 - イルオキシ}ピリジン - 3 - イル) - 2 - メトキシ - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

10

¹H - NMR (DMSO - d₆) ppm:

1.36 - 1.52 (3H, m), 3.17 - 3.52 (3H, m), 3.75 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.11 (3H, brs), 4.37 - 4.51 (2H, m), 4.79 - 4.84 (1H, m), 6.82 (1H, t, J = 7.1 Hz), 6.89 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.0 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.30 - 7.34 (4H, m), 7.43 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.47 (1H, s), 7.60 - 7.69 (3H, m), 7.76 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.17 (1H, dd, J = 8.9 Hz, 2.6 Hz), 8.45 (1H, d, J = 2.6 Hz), 9.96 (1H, brs), 10.41 (1H, s)。

20

【0933】

実施例300

N - [6 - (1 - メチル - 2 - {(S) - 3 - メチル - 4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ベンジル]ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1H - インドール - 6 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ビストリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

¹H - NMR (DMSO - d₆) ppm:

1.35 - 1.53 (3H, m), 3.16 - 3.51 (3H, m), 3.75 (3H, s), 4.04 (4H, brs), 4.34 - 4.50 (2H, m), 4.82 (2H, q, J = 8.9 Hz), 6.82 (1H, s), 6.90 (1H, dd, J = 8.5 Hz, 1.9 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.36 (1H, s), 7.54 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.02 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.13 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.7 Hz), 8.22 (1H, s), 8.25 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.39 (1H, d, J = 2.6 Hz), 9.96 (1H, brs), 10.86 (1H, s)。

30

【0934】

実施例301

N - [6 - (2 - {4 - [4 - (2 - フルオロ - 1 - フルオロメチルエトキシ)ベンジル]ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1 - メチル - 1H - インドール - 6 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ビストリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

40

¹H - NMR (DMSO - d₆) ppm:

3.18 - 3.25 (2H, m), 3.40 - 3.45 (4H, m), 3.76 (3H, s), 4.36 (2H, brs), 4.36 (2H, brs), 4.44 - 4.50 (2H, m), 4.56 - 5.10 (5H, m), 6.82 (1H, s), 6.91 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.1 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.36 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.02 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.13 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.7 Hz), 8.22 (1H, s), 8.25 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.39 (1H, d, J =

50

2.6 Hz), 9.98 (1H, brs), 10.86 (1H, s)。

【0935】

実施例302

N-[6-(2-{4-[4-(2,2-ジフルオロエトキシ)ベンジル]ピペラジン-1-カルボニル}-1-メチル-1H-インドール-6-イルオキシ)ピリジン-3-イル]-2,4-ビストリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm:

3.18-3.25 (2H, m), 3.40-3.46 (4H, m), 3.76 (3H, s), 4.37 (2H, td, J=14.7 Hz, 3.5 Hz), 4.45-4.50 (4H, m), 6.41 (1H, tt, J=54.4 Hz, 3.5 Hz), 6.82 (1H, s), 6.91 (1H, dd, J=8.6 Hz, 2.1 Hz), 7.07 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.36 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.52 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.65 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.02 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.13 (1H, dd, J=8.9 Hz, 2.8 Hz), 8.22 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.39 (1H, d, J=2.6 Hz), 10.03 (1H, brs), 10.86 (1H, s)。

【0936】

実施例303

N-(6-{2-[4-(4-イソプロポキシベンジル)ピペラジン-1-カルボニル]-1-メチル-1H-インドール-6-イルオキシ}ピリジン-3-イル)-2,4-ビストリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm:

1.27 (3H, s), 1.29 (3H, s), 3.18-3.25 (2H, m), 3.40-3.48 (4H, m), 3.76 (3H, s), 4.33-4.35 (2H, m), 4.45-4.50 (2H, m), 4.56-4.73 (1H, m), 6.82 (1H, s), 6.90 (1H, dd, J=8.6 Hz, 2.0 Hz), 7.01 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.07 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.36 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.46 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.65 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.02 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.13 (1H, dd, J=8.8 Hz, 2.7 Hz), 8.22 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.40 (1H, d, J=2.6 Hz), 10.00 (1H, brs), 10.87 (1H, s)。

【0937】

実施例304

N-(6-{1-メチル-2-[4-(4-プロポキシベンジル)ピペラジン-1-カルボニル]-1H-インドール-6-イルオキシ}ピリジン-3-イル)-2,4-ビストリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm:

0.98 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.74 (2H, td, J=13.9 Hz, 7.1 Hz), 3.18-3.25 (2H, m), 3.44 (4H, m), 3.76 (3H, s), 3.96 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.35 (2H, d, J=3.5 Hz), 4.45-4.50 (2H, m), 6.82 (1H, s), 6.91 (1H, dd, J=8.6 Hz, 2.0 Hz), 7.02-7.08 (3H, m), 7.36 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.48 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.65 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.02 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.14 (1H, dd, J=8.8 Hz, 2.7 Hz), 8.22 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.40 (1H, d, J=2.5 Hz), 10.02 (1H, brs), 10.87 (1H, s)。

【0938】

10

20

30

40

50

実施例 305

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - ジフルオロメトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 2 , 4 - ビストリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

¹H - NMR (DMSO - d₆) ppm :

3 . 27 (2 H , b r s) , 3 . 40 - 3 . 46 (4 H , m) , 3 . 76 (3 H , s) , 4 . 45 (2 H , b r s) , 4 . 50 (2 H , b r s) , 6 . 82 (1 H , s) , 6 . 91 (1 H , d d , J = 8 . 6 H z , 2 . 0 H z) , 7 . 07 (1 H , d , J = 8 . 9 H z) , 7 . 31 (2 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 34 (1 H , t , J = 7 . 3 H z) , 7 . 36 (1 H , d , J = 1 . 8 H z) , 7 . 63 - 7 . 68 (3 H , m) , 8 . 02 (1 H , d , J = 7 . 9 H z) , 8 . 14 (1 H , d d , J = 8 . 9 H z , 2 . 8 H z) , 8 . 22 (1 H , s) , 8 . 25 (1 H , d , J = 8 . 2 H z) , 8 . 40 (1 H , d , J = 2 . 6 H z) , 10 . 25 (1 H , b r s) , 10 . 88 (1 H , s) .

10

【 0939 】

実施例 306

3 , 4 - ジクロロ - N - (6 - { 2 - [4 - (4 - ジフルオロメトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゼンスルホンアミド

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

2 . 22 (3 H , s) , 2 . 49 (4 H , b r s) , 3 . 53 (2 H , s) , 3 . 76 (7 H , s) , 6 . 42 (1 H , s) , 6 . 51 (1 H , t , J = 7 . 2 H z) , 6 . 56 (1 H , s) , 6 . 74 (1 H , s) , 6 . 87 (1 H , d d , J = 8 . 6 H z , 1 . 6 H z) , 7 . 09 (3 H , d , J = 8 . 2 H z) , 7 . 33 (2 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 56 - 7 . 58 (4 H , m) , 7 . 85 (1 H , s) .

20

【 0940 】

実施例 307

3 , 4 - ジクロロ - N - [4 - メチル - 6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

2 . 22 (3 H , s) , 2 . 48 (4 H , b r s) , 3 . 51 (2 H , s) , 3 . 75 (7 H , b r s) , 4 . 35 (2 H , q , J = 8 . 1 H z) , 6 . 43 (1 H , b r s) , 6 . 56 (1 H , s) , 6 . 73 (1 H , s) , 6 . 87 (1 H , d d , J = 8 . 6 H z , 2 . 0 H z) , 6 . 91 (2 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 07 (1 H , s) , 7 . 26 - 7 . 30 (4 H , m) , 7 . 55 - 7 . 58 (4 H , m) , 7 . 85 (1 H , s) .

30

【 0941 】

実施例 308

3 , 4 - ジクロロ - N - (6 - { 2 - [4 - (4 - イソプロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゼンスルホンアミド

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

1 . 34 (6 H , d , J = 6 . 3 H z) , 2 . 20 (3 H , s) , 2 . 48 (4 H , b r s) , 3 . 49 (2 H , s) , 3 . 71 (7 H , s) , 4 . 49 - 4 . 58 (1 H , m) , 6 . 55 (2 H , s) , 6 . 72 (1 H , s) , 6 . 84 - 6 . 87 (3 H , m) , 7 . 07 (1 H , d , J = 1 . 6 H z) , 7 . 21 (2 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 50 - 7 . 59 (4 H , m) , 7 . 85 (1 H , t , J = 1 . 2 H z) .

40

【 0942 】

実施例 309

3 , 4 - ジクロロ - N - (6 - { 2 - [(R) - 4 - (4 - ジフルオロメトキシベンジル

50

) - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ} - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゼンスルホンアミド

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

1.21 (3H, brs), 2.22 (4H, s), 2.55 (1H, brs), 2.71 (1H, brs), 3.22 (2H, d, J = 13.2 Hz), 3.39 (1H, brs), 3.75 (3H, s), 4.00 (4H, d, J = 13.5 Hz), 6.45 (1H, brs), 6.51 (1H, t, J = 75.6 Hz), 6.55 (1H, s), 6.74 (1H, s), 6.87 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.0 Hz), 7.09 (3H, d, J = 7.3 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.52 - 7.58 (4H, m), 7.85 (1H, s)。

10

【0943】

実施例 310

3, 4 - ジクロロ - N - [4 - メチル - 6 - (1 - メチル - 2 - {(R) - 3 - メチル - 4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

1.22 (3H, brs), 2.17 - 2.22 (4H, m), 2.53 (1H, brs), 2.72 (1H, brs), 3.19 (2H, d, J = 13.2 Hz), 3.38 (1H, brs), 3.75 (3H, s), 3.98 (4H, d, J = 13.2 Hz), 4.35 (2H, q, J = 8.1 Hz), 6.44 (1H, brs), 6.55 (1H, s), 6.73 (1H, s), 6.87 - 6.91 (3H, m), 7.08 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.26 - 7.30 (2H, m), 7.55 - 7.58 (4H, m), 7.85 (1H, s)。

20

【0944】

実施例 311

3, 4 - ジクロロ - N - (6 - {2 - [4 - (4 - ジフルオロメトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ} - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) - N - メチルベンゼンスルホンアミド臭化水素酸塩

融点: 213.5 - 215.3。

30

【0945】

実施例 312

3, 4 - ジクロロ - N - メチル - N - [4 - メチル - 6 - (1 - メチル - 2 - {4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

2.41 (3H, s), 2.48 (4H, brs), 3.19 (3H, s), 3.51 (2H, s), 3.79 (7H, s), 4.35 (2H, q, J = 8.2 Hz), 6.58 (1H, s), 6.82 (1H, s), 6.89 - 6.92 (3H, m), 7.12 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.41 (1H, s), 7.53 (1H, dd, J = 8.2 Hz, 2.0 Hz), 7.59 (2H, dd, J = 8.6 Hz, 2.6 Hz), 7.84 (1H, d, J = 2.0 Hz)。

40

【0946】

実施例 313

3, 4 - ジクロロ - N - (6 - {2 - [4 - (4 - イソプロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ} - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) - N - メチルベンゼンスルホンアミド

融点: 151.0 - 151.6。

【0947】

実施例 314

50

3, 4 - ジクロロ - N - (6 - { 2 - [(R) - 4 - (4 - ジフルオロメトキシベンジル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) - N - メチルベンゼンスルホンアミド

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

1.21 (3 H, brs), 2.18 (1 H, brs), 2.42 (3 H, s), 2.55 (1 H, brs), 2.72 (1 H, brs), 3.19 - 3.24 (5 H, m), 3.40 (1 H, brs), 3.79 (3 H, s), 4.01 - 4.08 (3 H, m), 6.50 (1 H, t, J = 72.9 Hz), 6.57 (1 H, s), 6.83 (1 H, s), 6.90 (1 H, d, J = 8.6 Hz), 7.08 - 7.11 (3 H, m), 7.29 - 7.38 (3 H, m), 7.51 - 7.62 (3 H, m), 7.84 (1 H, d, J = 2.0 Hz)。

【 0948 】

実施例 315

3, 4 - ジクロロ - N - メチル - N - [4 - メチル - 6 - (1 - メチル - 2 - { (R) - 3 - メチル - 4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

1.16 (3 H, brs), 2.16 (1 H, brs), 2.41 (3 H, s), 2.52 (1 H, brs), 2.71 (1 H, brs), 3.17 - 3.19 (5 H, m), 3.38 (1 H, brs), 3.78 (3 H, s), 3.99 - 4.10 (3 H, m), 4.35 (2 H, q, J = 8.2 Hz), 6.57 (1 H, s), 6.82 (1 H, s), 6.88 - 6.92 (3 H, m), 7.11 (1 H, d, J = 1.6 Hz), 7.26 - 7.30 (2 H, m), 7.41 (1 H, s), 7.52 - 7.57 (2 H, m), 7.61 (1 H, d, J = 3.6 Hz), 7.84 (1 H, d, J = 2.0 Hz)。

【 0949 】

実施例 316

N - { 6 - [2 - (4 - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - 2 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点 : 254 - 257 (分解)。

【 0950 】

実施例 317

6 - { 1 - [2 - (4 - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 4 - イルオキシ } - N - (4 - トリフルオロメチルフェニル) ニコチンアミドの製造

6 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 4 - イルオキシ) - N - (4 - トリフルオロメチルフェニル) ニコチンアミド (0.268 g, 0.671 mmol) を DMF (3 ml) に溶かし、トリエチルアミン (0.187 ml, 1.34 mmol) 及びプロモ酢酸 t - ブチルエステル (0.198 ml, 1.34 mmol) を加えて、50 で 3 時間攪拌した。反応液に水 (50 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して、0.345 g の褐色粉末を得た。この褐色粉末をトリフルオロ酢酸 (10 ml) に溶かし、室温で 1 時間攪拌した。反応液を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で pH 5 に調整後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して、0.307 g の褐色油状物を得た。この褐色油状物を DMF (3 ml) に溶かし、1 - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン (0.163 g, 0.738 mmol)、次いで 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.141 g, 0.738 mmol) を加えて、室温で 16 時間攪拌した。反応液に飽和食塩水 (100 ml) を加えて、酢酸エチル (100 ml) で抽出した。有

10

20

30

40

50

機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール = 10 : 1）で精製して、0.106 g の標題化合物を得た。

性状：淡褐色油状物

¹H-NMR (CDCl₃) ppm:

2.44 (4H, brs), 2.83 (2H, t, J = 8.6 Hz), 3.44 - 3.52 (6H, m), 3.65 (2H, brs), 3.92 (2H, s), 5.95 (2H, s), 6.32 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.46 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.75 (2H, s), 6.85 (1H, s), 6.99 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.08 - 7.14 (1H, m), 7.63 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.77 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.02 (1H, brs), 8.21 (1H, dd, J = 8.7 Hz, 2.5 Hz), 8.69 (1H, d, J = 2.5 Hz)。

10

【0951】

実施例 318

2, 4, 6, N-テトラメチル-N-[6-(1-メチル-2-{4-[4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ベンジル]ピペラジン-1-カルボニル}-1H-インドール-6-イルオキシ)ピリジン-3-イル]ベンゼンスルホンアミドの製造

2, 4, 6-トリメチル-N-[6-(1-メチル-2-{4-[4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ベンジル]ピペラジン-1-カルボニル}-1H-インドール-6-イルオキシ)ピリジン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド (0.38 g, 0.53 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (4 ml) 溶液に氷冷下、60%水素化ナトリウム (0.025 g, 0.63 mmol) 加え、10分間攪拌後、ヨウ化メチル (36 μl, 0.58 mmol) を加え、2時間攪拌した。反応液に水 8 ml を加え、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール = 5 : 95）にて精製し、0.28 g の標題化合物を得た。

20

性状：無色アモルファス

¹H-NMR (CDCl₃) ppm:

2.28 (3H, s), 2.51 (10H, s), 3.22 (3H, s), 3.51 (2H, s), 3.78 (7H, s), 4.35 (2H, q, J = 8.2 Hz), 6.57 (1H, s), 6.85 - 6.93 (6H, m), 7.10 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 8.7 Hz, 2.8 Hz), 7.85 (1H, d, J = 2.6 Hz)。

30

【0952】

適当な出発原料を用い、参考例 318 と同様にして以下の化合物を製造した。

【0953】

実施例 319

N-{6-[2-(4-ベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イルメチルピペラジン-1-カルボニル)-1-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ]ピリジン-3-イル}-2-フルオロ-N-メチル-4-トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

40

融点：187 - 190。

【0954】

実施例 320

N-[6-(2-{4-[(4-メトキシフェニル)メチルアミノ]ピペリジン-1-カルボニル}-1-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-3-イル]-N-メチル-4-トリフルオロメチルベンズアミドメタンスルホン酸塩

¹H-NMR (CDCl₃) ppm:

1.76 - 1.90 (3H, m), 2.36 (1H, d, J = 11.9 Hz), 2.87 (3H, s), 3.02 (2H, brs), 3.26 (3H, s), 3.47 (3H, s)

50

), 3.65 - 3.73 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.64 (2H, brs), 6.55 (1H, s), 6.81 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.30 - 7.54 (9H, m), 7.95 (1H, s), 12.74 (1H, brs)。

【0955】

実施例321

N - (6 - {2 - [4 - (4 - シアノベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1H - インドール - 6 - イルオキシ} ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点：267 - 270 。

10

【0956】

実施例322

N - (6 - {2 - [4 - (4 - メトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1H - インドール - 6 - イルオキシ} ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点：233 - 235 。

【0957】

実施例323

N - (6 - {2 - [4 - (4 - メトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1H - インドール - 7 - イルオキシ} ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドシュウ酸塩

融点：134 - 135 。

20

【0958】

実施例324

N - (6 - {2 - [4 - (4 - シアノベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1H - インドール - 7 - イルオキシ} ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点：200 - 201 。

【0959】

実施例325

N - (6 - {2 - [4 - (4 - メトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1H - インドール - 4 - イルオキシ} ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドシュウ酸塩

融点：139 - 141 。

30

【0960】

実施例326

N - (6 - {2 - [4 - (4 - シアノベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1H - インドール - 4 - イルオキシ} ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点：273 - 276 。

40

【0961】

実施例327

プロパン - 2 - スルホン酸メチル - [6 - (1 - メチル - 2 - {4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] アミド塩酸塩

融点：256.5 - 259.8 。

【0962】

実施例328

N - {6 - [2 - (4 - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル

50

}-N-メチル-4-トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩の製造

N-メチル-N-{6-[1-メチル-2-(ピペラジン-1-カルボニル)-1H-インドール-5-イルオキシ]ピリジン-3-イル}-4-トリフルオロメチルベンズアミド(0.22g, 0.41mmol)の1,2-ジクロロエタン(8ml)溶液に、氷冷下、ピペロナル(0.13g, 0.82mmol)及びトリアセトキシヒドロほう酸ナトリウム(0.18g, 0.82mmol)及び酢酸(0.05ml, 0.82mmol)を加え、室温にて、17時間攪拌した。反応液を濃縮後、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=60:1)にて精製し、エタノールおよび等モル量の臭化水素酸を加え、析出物を濾取した。減圧乾燥後0.18gの標題化合物を得た。

10

性状:白色粉末

融点:228-231。

【0963】

適当な出発原料を用い、参考例328と同様にして以下の化合物を製造した。

【0964】

実施例329

N-{6-[2-(4-ベンジルピペラジン-1-カルボニル)-1-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ]ピリジン-3-イル}-N-メチル-4-トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

20

融点:189-201。

【0965】

実施例330

N-{6-[2-(4-ベンジルピペラジン-1-カルボニル)-1-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ]ピリジン-3-イル}-3,4-ジクロロ-N-メチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点:210-213。

【0966】

実施例331

3,4-ジクロロ-N-(6-{1-メチル-2-[4-(テトラヒドロピラン-4-イル)ピペラジン-1-カルボニル]-1H-インドール-5-イルオキシ}ピリジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド

30

融点:208-210。

【0967】

実施例332

N-(6-{1-メチル-2-[4-(テトラヒドロピラン-4-イル)ピペラジン-1-カルボニル]-1H-インドール-5-イルオキシ}ピリジン-3-イル)-4-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド

融点:174-178。

【0968】

40

実施例333

(4-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルメチルピペラジン-1-イル)(5-{5-[(3,4-ジクロロフェニル)メチルアミノ]ピリジン-2-イルオキシ}-1-メチル-1H-インドール-2-イル)メタノン臭化水素酸塩

融点:205-214。

【0969】

実施例334

(4-ベンジルピペラジン-1-イル)(5-{5-[(3,4-ジクロロフェニル)メチルアミノ]ピリジン-2-イルオキシ}-1-メチル-1H-インドール-2-イル)メタノン臭化水素酸塩

50

融点：209 - 217 。

【0970】

実施例335

(4 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン - 1 - イル) (1 - メチル - 5 - { 5 - [メチル (4 - トリフルオロメチルフェニル) アミノ] ピリジン - 2 - イルオキシ } - 1 H - インドール - 2 - イル) メタノン臭化水素酸塩

融点：211 - 215 。

【0971】

実施例336

(4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) (1 - メチル - 5 - { 5 - [メチル (4 - トリフルオロメチルフェニル) アミノ] ピリジン - 2 - イルオキシ } - 1 H - インドール - 2 - イル) メタノン臭化水素酸塩

融点：212 - 218 。

【0972】

実施例337

(1 - メチル - 5 - { 5 - [メチル (4 - トリフルオロメチルフェニル) アミノ] ピリジン - 2 - イルオキシ } - 1 H - インドール - 2 - イル) (4 - ピリジン - 4 - イルメチルピペラジン - 1 - イル) メタノン臭化水素酸塩

融点：167 - 174 。

【0973】

実施例338

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - メトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドマレイン酸塩

1 H - NMR (DMSO - d 6) ppm :

3 . 0 7 (4 H , b r s) , 3 . 2 2 - 3 . 5 5 (2 H , m) , 3 . 4 0 (3 H , s) , 3 . 7 8 (8 H , s) , 4 . 1 2 (2 H , b r s) , 6 . 1 2 (2 H , s) , 6 . 6 8 (1 H , s) , 6 . 9 2 (1 H , d , J = 8 . 5 H z) , 6 . 9 2 - 7 . 0 5 (1 H , m) , 7 . 0 1 (2 H , d , J = 8 . 5 H z) , 7 . 2 8 (1 H , d , J = 2 . 1 H z) , 7 . 3 7 (2 H , d , J = 8 . 5 H z) , 7 . 4 3 - 7 . 5 7 (1 H , m) , 7 . 5 2 (2 H , d , J = 8 . 2 H z) , 7 . 6 7 (2 H , d , J = 8 . 2 H z) , 7 . 8 1 (1 H , d , J = 8 . 5 H z) , 7 . 9 2 (1 H , b r s) 。

【0974】

実施例339

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - シアノベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点：251 - 255 (分解) 。

【0975】

実施例340

N - (6 - { 2 - [4 - (3 , 4 - ジエトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点：196 - 198 。

【0976】

実施例341

N - (6 - { 2 - [4 - (3 , 4 - ジエトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点：215 - 218 。

10

20

30

40

50

【0977】

実施例342

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - エトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドマレイン酸塩

融点：131 - 135 。

【0978】

実施例343

N - メチル - N - (6 - { 1 - メチル - 2 - [4 - (4 - トリフルオロメトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

10

融点：213 - 216 。

【0979】

実施例344

N - { 6 - [2 - (4 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 - エチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点：179 - 183 。

【0980】

実施例345

N - (6 - { 2 - [4 - (3 , 4 - ジメトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

20

融点：175 - 177 。

【0981】

実施例346

N - (6 - { 2 - [4 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イルメチル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドマレイン酸塩

融点：128 - 130 。

30

【0982】

実施例347

3 , 4 - ジクロロ - N - (6 - { 2 - [4 - (4 - メトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチルベンズアミドマレイン酸塩

融点：171 - 172 。

【0983】

実施例348

N - (6 - { 2 - [4 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イルメチル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドマレイン酸塩

融点：135 - 138 。

40

【0984】

実施例349

3 , 4 - ジクロロ - N - (6 - { 2 - [4 - (4 - メトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド臭化水素酸塩

融点：244 - 247 (分解) 。

【0985】

実施例350

50

N - (6 - { 2 - [4 - (3 , 4 - ジメトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点： 2 3 3 - 2 3 5 。

【 0 9 8 6 】

実施例 3 5 1

N - (6 - { 2 - [4 - (3 - メトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点： 2 1 7 - 2 1 9 。

【 0 9 8 7 】

実施例 3 5 2

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - メトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドシュウ酸塩

融点： 1 8 1 - 1 8 3 。

【 0 9 8 8 】

実施例 3 5 3

N - (6 - { 2 - [4 - (3 - メトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点： 2 3 1 - 2 3 3 。

【 0 9 8 9 】

実施例 3 5 4

N - (6 - { 2 - [4 - (2 - メトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドシュウ酸塩

融点： 1 4 2 - 1 4 4 。

【 0 9 9 0 】

実施例 3 5 5

N - (6 - { 2 - [4 - (2 - メトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドシュウ酸塩

融点： 1 4 0 - 1 4 2 。

【 0 9 9 1 】

実施例 3 5 6

N - [6 - (2 - { 4 - [(E) - 3 - (4 - メトキシフェニル) アリル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドメタンスルホン酸塩

融点： 1 9 5 - 1 9 7 。

【 0 9 9 2 】

実施例 3 5 7

N - [6 - (2 - { 4 - [(E) - 3 - (4 - メトキシフェニル) アリル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドメタンスルホン酸塩

融点： 2 4 6 - 2 4 9 (分解) 。

【 0 9 9 3 】

実施例 3 5 8

N - [6 - (2 - { 4 - [(E) - 3 - (2 - メトキシフェニル) アリル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イ

10

20

30

40

50

ル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドメタンスルホン酸塩

融点：268 - 271 (分解)。

【0994】

実施例359

N - [6 - (2 - {4 - [(E) - 3 - (2 - メトキシフェニル)アリル]ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル] - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点：187 - 190。

【0995】

実施例360

3, 4 - ジクロロ - N - (6 - {2 - [4 - (4 - エトキシベンジル)ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ}ピリジン - 3 - イル)ベンズアミド臭化水素酸塩

融点：235 - 238 (分解)。

【0996】

実施例361

3, 4 - ジクロロ - N - (6 - {2 - [4 - (4 - エトキシベンジル)ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ}ピリジン - 3 - イル) - N - メチルベンズアミドメタンスルホン酸塩

融点：168 - 170。

【0997】

実施例362

N - {4 - メチル - 6 - [1 - メチル - 2 - (4 - ピリジン - 4 - イルメチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1H - インドール - 5 - イルオキシ]ピリジン - 3 - イル} - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド二臭化水素酸塩

融点：228 - 232 (分解)。

【0998】

実施例363

N - (6 - {2 - [4 - (4 - エトキシベンジル)ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ}ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点：231 - 234。

【0999】

実施例364

3, 4 - ジクロロ - N - (6 - {2 - [4 - (4 - エトキシベンジル)ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ} - 4 - メチルピリジン - 3 - イル)ベンズアミド臭化水素酸塩

融点：197 - 199。

【1000】

実施例365

N - (6 - {2 - [4 - (4 - エトキシベンジル)ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ} - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点：163 - 166。

【1001】

実施例366

3, 4 - ジクロロ - N - (6 - {2 - [4 - (4 - エトキシベンジル)ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ} - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) - N - メチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点：201 - 204。

10

20

30

40

50

【1002】

実施例367

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - メトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点：206 - 208 。

【1003】

実施例368

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - エトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点：188 - 191 。

【1004】

実施例369

3, 4 - ジクロロ - N - (6 - { 1 - メチル - 2 - [4 - (4 - プロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド臭化水素酸塩

融点：249 - 252 (分解) 。

【1005】

実施例370

3, 4 - ジクロロ - N - メチル - N - (6 - { 1 - メチル - 2 - [4 - (4 - プロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) ベンズアミドマレイン酸塩

融点：163 - 164 。

【1006】

実施例371

3, 4 - ジクロロ - N - (6 - { 2 - [4 - (4 - エトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンズアミドシュウ酸塩

¹H - NMR (DMSO - d₆) ppm :

1.31 (3 H , t , J = 7.0 Hz) , 2.25 (3 H , s) , 2.66 (4 H , br s) , 3.69 (2 H , s) , 3.74 (4 H , br s) , 3.77 (3 H , s) , 4.02 (2 H , q , J = 7.0 Hz) , 6.64 (1 H , s) , 6.74 (1 H , d , J = 8.4 Hz) , 6.90 (2 H , d , J = 8.4 Hz) , 7.05 (1 H , dd , J = 2.2 Hz , 8.9 Hz) , 7.26 (2 H , d , J = 8.4 Hz) , 7.34 (1 H , d , J = 2.2 Hz) , 7.53 (1 H , d , J = 8.9 Hz) , 7.70 (1 H , d , J = 8.6 Hz) , 7.79 (1 H , d , J = 8.4 Hz) , 7.93 (1 H , dd , J = 1.9 Hz , 8.4 Hz) , 8.19 (1 H , d , J = 1.6 Hz) , 10.03 (1 H , s) 。

【1007】

実施例372

3, 4 - ジクロロ - N - (6 - { 2 - [4 - (4 - エトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) - N - メチルベンズアミドマレイン酸塩

融点：131 - 132 。

【1008】

実施例373

3, 4 - ジクロロ - N - (6 - { 2 - [4 - (3 - エトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド臭化水素酸塩

融点：225 - 227 。

【1009】

実施例374

3,4-ジクロロ-N-(6-{2-[4-(3-エトキシベンジル)ピペラジン-1-カルボニル]-1-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ}ピリジン-3-イル)-N-メチルベンズアミドマレイン酸塩

融点：99 - 100 。

【1010】

実施例375

3,4-ジクロロ-N-(6-{2-[4-(4-メトキシメチルベンジル)ピペラジン-1-カルボニル]-1-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ}ピリジン-3-イル)ベンズアミド臭化水素酸塩

融点：244 - 249 (分解)。

【1011】

実施例376

3,4-ジクロロ-N-(6-{2-[4-(4-メトキシメチルベンジル)ピペラジン-1-カルボニル]-1-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ}ピリジン-3-イル)-N-メチルベンズアミドマレイン酸塩

融点：100 - 101 。

【1012】

実施例377

N-{2-メチル-6-[1-メチル-2-(4-ピリジン-2-イルメチルピペラジン-1-カルボニル)-1H-インドール-5-イルオキシ]ピリジン-3-イル}-4-トリフルオロメチルベンズアミドニシュウ酸塩

¹H-NMR(CDC13) ppm:

2.26(3H, s), 2.77(4H, brs), 3.77(4H, brs), 3.79(3H, s), 3.93(2H, s), 6.68(1H, s), 6.76(1H, d, J = 8.6 Hz), 7.07(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.9 Hz), 7.32-7.36(2H, m), 7.50(1H, d, J = 7.6 Hz), 7.57(1H, d, J = 9.2 Hz), 7.73(1H, d, J = 8.6 Hz), 7.83(1H, dt, J = 1.9 Hz, 7.6 Hz), 7.92(2H, d, J = 8.4 Hz), 8.17(2H, d, J = 8.1 Hz), 8.56(1H, dd, J = 0.8 Hz, 4.9 Hz), 10.22(1H, s)。

【1013】

実施例378

3,4-ジクロロ-N-(6-{2-[4-(5-エトキシピリジン-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボニル]-1-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ}ピリジン-3-イル)ベンズアミド二臭化水素酸塩

融点：218 - 220 。

【1014】

実施例379

3,4-ジクロロ-N-(6-{2-[4-(5-エトキシピリジン-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボニル]-1-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ}ピリジン-3-イル)-N-メチルベンズアミドマレイン酸塩

融点：98 - 99 。

【1015】

実施例380

N-(2-{2-[4-(4-メトキシベンジル)ピペラジン-1-カルボニル]-1-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ}ピリミジン-5-イル)-4-トリフルオロメチルベンズアミド

10

20

30

40

50

融点：179 - 180 。

【1016】

実施例381

N - (2 - { 2 - [4 - (4 - メトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリミジン - 5 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドマレイン酸塩

融点：160 - 161 。

【1017】

実施例382

N - { 2 - [1 - メチル - 2 - (4 - ピリジン - 2 - イルメチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリミジン - 5 - イル } - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド

10

融点：181 - 182 。

【1018】

実施例383

N - (2 - { 2 - [4 - (4 - シアノベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリミジン - 5 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドマレイン酸塩

融点：154 - 156 。

【1019】

実施例384

3, 4 - ジクロロ - N - (2 - { 2 - [4 - (4 - エトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリミジン - 5 - イル) ベンズアミド

20

融点：156 - 157 。

【1020】

実施例385

3, 4 - ジクロロ - N - { 2 - [1 - メチル - 2 - (4 - ピリジン - 2 - イルメチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリミジン - 5 - イル } ベンズアミド

30

融点：161 - 163 。

【1021】

実施例386

3, 4 - ジクロロ - N - (6 - { 2 - [4 - (5 - シアノピリジン - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド二臭化水素酸塩

融点：216 - 219 。

【1022】

実施例387

N - (6 - { 2 - [4 - (5 - メトキシピリジン - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドマレイン酸塩

40

融点：143 - 144 。

【1023】

実施例388

3, 4 - ジクロロ - N - (6 - { 2 - [4 - (5 - メトキシピリジン - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド二臭化水素酸塩

融点：223 - 225 。

【1024】

50

実施例 389

3, 4 - ジクロロ - N - (6 - { 2 - [4 - (5 - メトキシピリジン - 2 - イルメチル)
 ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリ
 ジン - 3 - イル) - N - メチルベンズアミドマレイン酸塩

融点：155 - 156 。

【1025】

実施例 390

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - エチルベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メ
 チル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメ
 チルベンズアミド臭化水素酸塩

融点：239 - 241 。

【1026】

実施例 391

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - エチルベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メ
 チル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - ト
 リフルオロメチルベンズアミドシュウ酸塩

融点：167 - 169 。

【1027】

実施例 392

N - { 6 - [1 - メチル - 2 - ((R) - 2 - メチル - 4 - ピリジン - 2 - イルメチルピ
 ペラジン - 1 - カルボニル) - 1H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル
 } - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドニシュウ酸塩

融点：128 - 130 。

【1028】

実施例 393

N - (6 - { 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピペラジン - 1
 - カルボニル] - 1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル
) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドシュウ酸塩

融点：161 - 163 。

【1029】

実施例 394

N - (6 - { 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピペラジン - 1
 - カルボニル] - 1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル
) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドシュウ酸塩

融点：126 - 130 。

【1030】

実施例 395

N - メチル - N - { 6 - [1 - メチル - 2 - ((R) - 2 - メチル - 4 - ピリジン - 2 -
 イルメチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジ
 ン - 3 - イル } - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドニシュウ酸塩

1H - NMR (DMSO - d6) ppm :

1.35 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.26 - 2.44 (2H, m), 2.79 (1H, d, J = 11.1 Hz), 2.96 (1H, d, J = 11.1 Hz), 3.36 (4H, s), 3.68 - 3.84 (5H, m), 4.09 (1H, br s), 4.50 (1H, br s), 6.57 (1H, s), 6.91 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.93 (1H, d, J = 2.2 Hz, 8.9 Hz), 7.24 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 4.9 Hz, 6.2 Hz), 7.49 (2H, d, J = 3.8 Hz), 7.52 (2H, d, J = 2.4 Hz), 7.67 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.77 - 7.85 (2H, m), 7.91 (1H, s), 8.52 (1H, dd, J = 1.1 Hz, 4.6 Hz)。

10

20

30

40

50

【1031】

実施例396

N - (6 - { 2 - [(S) - 4 - (4 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドシユウ酸塩

融点：159 - 160 。

【1032】

実施例397

N - { 6 - [1 - メチル - 2 - ((S) - 2 - メチル - 4 - ピリジン - 2 - イルメチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドニシユウ酸塩

融点：126 - 127 。

【1033】

実施例398

N - (6 - { 2 - [(S) - 4 - (4 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドシユウ酸塩

融点：134 - 136 。

【1034】

実施例399

N - メチル - N - { 6 - [1 - メチル - 2 - ((S) - 2 - メチル - 4 - ピリジン - 2 - イルメチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドニシユウ酸塩

¹H - NMR (DMSO - d₆) ppm :

1 . 35 (3 H , d , J = 6 . 8 Hz) , 2 . 22 - 2 . 30 (1 H , m) , 2 . 38 (1 H , d , J = 8 . 9 Hz) , 2 . 77 (1 H , d , J = 11 . 3 Hz) , 2 . 94 (1 H , d , J = 11 . 3 Hz) , 3 . 36 (4 H , s) , 3 . 66 - 3 . 81 (5 H , m) , 4 . 07 (1 H , b r s) , 4 . 49 (1 H , b r s) , 6 . 57 (1 H , s) , 6 . 92 (1 H , d , J = 8 . 9 Hz) , 6 . 93 (1 H , d d , J = 2 . 2 Hz , 8 . 6 Hz) , 7 . 24 (1 H , d , J = 2 . 2 Hz) , 7 . 30 (1 H , d d d , J = 1 . 1 Hz , 5 . 1 Hz , 7 . 6 Hz) , 7 . 49 - 7 . 52 (3 H , m) , 7 . 67 (2 H , d , J = 7 . 8 Hz) , 7 . 77 - 7 . 85 (3 H , m) , 7 . 91 (1 H , s) , 8 . 52 (1 H , d d , J = 0 . 8 Hz , 4 . 9 Hz) 。

【1035】

実施例400

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - ジフルオロメトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点：229 - 231 。

【1036】

実施例401

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - ジフルオロメトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドマレイン酸塩

融点：146 - 147 。

【1037】

実施例402

N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (1 , 1 , 2 , 2 - テトラフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

10

20

30

40

50

融点：255 - 257 。

【1038】

実施例403

N - メチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (1 , 1 , 2 , 2 - テトラフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドマレイン酸塩

融点：137 - 139 。

【1039】

実施例404

N - { 4 - メチル - 6 - [1 - メチル - 2 - (4 - ピリジン - 3 - イルメチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド二臭化水素酸塩

10

融点：215 - 217 。

【1040】

実施例405

N - { 4 - メチル - 6 - [1 - メチル - 2 - (4 - ピリジン - 2 - イルメチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドニシュウ酸塩

1 H - NMR (DMSO - d6) ppm :

2 . 24 (3 H , s) , 2 . 74 (4 H , b r s) , 3 . 75 (4 H , b r s) , 3 . 78 (3 H , s) , 3 . 90 (2 H , s) , 6 . 66 (1 H , s) , 6 . 91 (1 H , s) , 7 . 05 (1 H , d d , J = 2 . 2 H z , 8 . 9 H z) , 7 . 31 - 7 . 35 (1 H , m) , 7 . 49 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 56 (1 H , d , J = 8 . 9 H z) , 7 . 82 (1 H , d t , J = 1 . 9 H z , 7 . 6 H z) , 7 . 92 (2 H , d , J = 8 . 4 H z) , 8 . 01 (1 H , s) , 8 . 17 (2 H , d , J = 8 . 1 H z) , 8 . 55 (1 H , d , J = 4 . 1 H z) , 10 . 20 (1 H , s) 。

20

【1041】

実施例406

N - [6 - (2 - { 4 - [4 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

30

融点：196 - 200 。

【1042】

実施例407

3 , 4 - ジクロロ - N - [6 - (2 - { 4 - [4 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンズアミド臭化水素酸塩

融点：241 - 245 。

【1043】

実施例408

N - [6 - (2 - { 4 - [4 - (2 - フルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドマレイン酸塩

40

融点：152 - 154 。

【1044】

実施例409

3 , 4 - ジクロロ - N - [6 - (2 - { 4 - [4 - (2 - フルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンズアミド臭化水素酸塩

融点：240 - 243 。

50

【1045】

実施例410

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - イソプロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドマレイン酸塩

融点：140 - 142 。

【1046】

実施例411

N - メチル - N - (6 - { 1 - メチル - 2 - [4 - (4 - プロピルベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドマレイン酸塩

融点：132 - 134 。

【1047】

実施例412

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - イソプロピルベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドマレイン酸塩

融点：129 - 131 。

【1048】

実施例413

N - メチル - N - (6 - { 1 - メチル - 2 - [4 - (4 - プロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドマレイン酸塩

融点：144 - 147 。

【1049】

実施例414

N - メチル - N - (6 - { 1 - メチル - 2 - [4 - (4 - オクチルオキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドマレイン酸塩

融点：125 - 126 。

【1050】

実施例415

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - メトキシメチルベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドマレイン酸塩

融点：137 - 139 。

【1051】

実施例416

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - イソブチルベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドマレイン酸塩

融点：147 - 149 。

【1052】

実施例417

N - (6 - { 2 - [4 - (5 - エトキシピリジン - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドマレイン酸塩

融点：129 - 130 。

【1053】

実施例418

10

20

30

40

50

N - (6 - { 2 - [4 - (3 - エトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点：234 - 236 。

【1054】

実施例419

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - エトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点：241 - 243 。

【1055】

実施例420

N - メチル - N - (6 - { 1 - メチル - 2 - [4 - (4 - プロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点：246 - 248 。

【1056】

実施例421

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - イソプロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点：251 - 253 。

【1057】

実施例422

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - ジフルオロメトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点：229 - 230 。

【1058】

実施例423

N - (6 - { 2 - [4 - (6 - エトキシピリジン - 3 - イルメチル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドマレイン酸塩

融点：149 - 151 。

【1059】

実施例424

N - (6 - { 2 - [4 - (6 - イソプロポキシピリジン - 3 - イルメチル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドマレイン酸塩

融点：157 - 159 。

【1060】

実施例425

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - シアノベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 , 4 - ジメチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点：249 - 252 。

【1061】

実施例426

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - メトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 , 4 - ジメチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル

10

20

30

40

50

- 4 - トリフルオロメチルベンズアミド

融点：184 - 186 。

【1062】

実施例427

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - エトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 ,
4 - ジメチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル
- 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点：224 - 226 。

【1063】

実施例428

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - イソプロピルベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] -
1 , 4 - ジメチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メ
チル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点：225 - 229 。

【1064】

実施例429

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - イソプロピルベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] -
1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル -
4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点：255 - 258 。

【1065】

実施例430

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - イソブチルベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1
- メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4
- トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点：262 - 265 。

【1066】

実施例431

N - メチル - N - (6 - { 1 - メチル - 2 - [4 - (4 - プロピルベンジル) ピペラジン
- 1 - カルボニル] - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 -
トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点：255 - 257 。

【1067】

実施例432

N - メチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエ
トキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ
) ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド二臭化水素酸塩

融点：211 - 212 。

【1068】

実施例433

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - メトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 -
メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 4 -
トリフルオロメチルベンズアミドシュウ酸塩

融点：144 - 147 。

【1069】

実施例434

N - (6 - { 1 , 4 - ジメチル - 2 - [4 - (4 - プロポキシベンジル) ピペラジン - 1
- カルボニル] - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチ
ル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点：204 - 208 。

10

20

30

40

50

【1070】

実施例435

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - イソプロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 , 4 - ジメチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点 : 224 - 226 。

【1071】

実施例436

N - メチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点 : 225 . 0 - 226 . 4 。

【1072】

実施例437

N - [6 - (2 - { 4 - [4 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点 : 218 . 4 - 219 . 9 。

【1073】

実施例438

N - [6 - (2 - { 4 - [4 - (2 - フルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点 : 215 . 3 - 216 . 6 。

【1074】

実施例439

N - (6 - { 2 - [4 - (2 , 2 - ジフルオロベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドシュウ酸塩

融点 : 155 . 7 - 156 . 9 。

【1075】

実施例440

N - (6 - { 2 - [4 - (2 , 2 - ジフルオロベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点 : 243 . 3 - 245 . 1 。

【1076】

実施例441

N - (6 - { 2 - [4 - (2 , 2 - ジフルオロベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 , 4 - ジメチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド

融点 : 97 . 9 - 99 . 5 。

【1077】

実施例442

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - ジフルオロメトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 , 4 - ジメチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド

融点 : 150 . 5 - 151 . 4 。

10

20

30

40

50

【1078】

実施例443

N - メチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (1 , 1 , 2 , 2 - テトラフル
オロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イル
オキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点 : 245 . 4 - 247 . 6 。

【1079】

実施例444

N - (6 - { 2 - [4 - (6 - イソプロポキシピリジン - 3 - イルメチル) ピペラジン -
1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イ
ル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドマレイン酸塩

融点 : 156 . 8 - 157 . 4 。

【1080】

実施例445

N - [6 - (2 - { 4 - [4 - (2 - フルオロ - 1 - フルオロメチルエトキシ) ベンジル
] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピ
リジン - 3 - イル] - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点 : 230 . 8 - 231 . 4 。

【1081】

実施例446

N - メチル - N - (6 - { 1 - メチル - 2 - [4 - (4 - トリフルオロメトキシベンジル
) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 -
イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点 : 237 - 239 。

【1082】

実施例447

2 - クロロ - N - [6 - (2 - { 4 - [4 - (2 - フルオロエトキシ) ベンジル] ピペラ
ジン - 1 - カルボニル } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン -
3 - イル] - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点 : 223 . 6 - 225 . 4 。

【1083】

実施例448

2 - クロロ - N - [6 - (2 - { 4 - [4 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) ベンジル]
ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリ
ジン - 3 - イル] - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点 : 232 . 4 - 232 . 8 。

【1084】

実施例449

2 - クロロ - N - メチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - ト
リフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6
- イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸
塩

融点 : 239 . 5 - 240 . 6 。

【1085】

実施例450

2 - クロロ - N - メチル - N - (6 - { 1 - メチル - 2 - [4 - (4 - プロポキシベンジ
ル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3
- イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点 : 238 . 6 - 240 . 1 。

【1086】

10

20

30

40

50

実施例 4 5 1

2 - クロロ - N - (6 - { 2 - [4 - (4 - イソプロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点 : 2 4 8 . 3 - 2 5 2 . 3 。

【 1 0 8 7 】

実施例 4 5 2

2 - クロロ - N - (6 - { 2 - [4 - (4 - ジフルオロメトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点 : 2 3 8 . 6 - 2 4 3 . 9 。

【 1 0 8 8 】

実施例 4 5 3

N - (6 - { 2 - [4 - (6 - イソプロポキシピリジン - 3 - イルメチル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点 : 2 5 1 . 3 - 2 5 4 . 8 。

【 1 0 8 9 】

実施例 4 5 4

N - { 6 - [2 - (4 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点 : 2 6 4 . 0 - 2 6 5 . 6 。

【 1 0 9 0 】

実施例 4 5 5

N - (6 - { 2 - [4 - (2 , 2 - ジフルオロベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点 : 2 7 3 . 6 - 2 7 5 . 9 。

【 1 0 9 1 】

実施例 4 5 6

N - メチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメトキシベンズアミド臭化水素酸塩

融点 : 2 2 7 . 4 - 2 2 9 . 2 。

【 1 0 9 2 】

実施例 4 5 7

N - [6 - (2 - { 4 - [4 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - N - メチル - 4 - トリフルオロメトキシベンズアミド臭化水素酸塩

融点 : 2 2 2 . 8 - 2 2 6 . 8 。

【 1 0 9 3 】

実施例 4 5 8

N - [6 - (2 - { 4 - [4 - (2 - フルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - N - メチル - 4 - トリフルオロメトキシベンズアミド臭化水素酸塩

融点 : 2 2 0 . 8 - 2 2 1 . 6 。

【 1 0 9 4 】

実施例 4 5 9

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - ヒドロキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1

10

20

30

40

50

-メチル-1H-インドール-6-イルオキシ}ピリジン-3-イル)-4-トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点：241.4 - 242.7。

【1095】

実施例460

N-(6-{2-[4-(4-イソプロポキシベンジル)ピペラジン-1-カルボニル]-1-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ}ピリジン-3-イル)-4-トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点：236.8 - 243.8。

【1096】

実施例461

N-[6-(2-{4-[4-(2-フルオロエトキシ)ベンジル]ピペラジン-1-カルボニル}-1-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-3-イル]-4-トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

¹H-NMR(DMSO-d₆) ppm:

3.18-3.45(4H, m), 3.82(3H, s), 3.91(4H, brs), 4.23(1H, d, J=4.0 Hz), 4.33(1H, t, J=4.0 Hz), 4.46(2H, brs), 4.67(1H, t, J=3.8 Hz), 4.84(1H, t, J=3.8 Hz), 6.76(1H, s), 7.04(2H, d, J=8.9 Hz), 7.08(1H, dd, J=8.6 Hz, 2.2 Hz), 7.10(1H, s), 7.37(1H, d, J=2.1 Hz), 7.47(2H, d, J=8.7 Hz), 7.59(1H, d, J=8.9 Hz), 7.93(2H, d, J=8.4 Hz), 8.16(2H, d, J=8.4 Hz), 8.18(1H, dd, J=8.6 Hz, 2.7 Hz), 8.47(1H, d, J=2.6 Hz), 9.85(1H, brs), 10.59(1H, s)。

【1097】

実施例462

N-[6-(2-{4-[4-(2,2-ジフルオロエトキシ)ベンジル]ピペラジン-1-カルボニル}-1-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-4-トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点：229.1 - 230.8。

【1098】

実施例463

N-[6-(1-メチル-2-{4-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンジル]ピペラジン-1-カルボニル}-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-4-トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点：236.8 - 237.5。

【1099】

実施例464

3,4-ジクロロ-N-[6-(2-{4-[4-(2-フルオロエトキシ)ベンジル]ピペラジン-1-カルボニル}-1-メチル-1H-インドール-6-イルオキシ)ピリジン-3-イル]ベンズアミド臭化水素酸塩

融点：232.4 - 234.2。

【1100】

実施例465

3,4-ジクロロ-N-[6-(1-メチル-2-{4-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンジル]ピペラジン-1-カルボニル}-1H-インドール-6-イルオキシ)ピリジン-3-イル]ベンズアミド臭化水素酸塩

融点：251.8 - 253.5。

【1101】

10

20

30

40

50

実施例 4 6 6

3, 4 - ジクロロ - N - (6 - { 2 - [4 - (6 - イソプロポキシピリジン - 3 - イルメチル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド臭化水素酸塩

融点 : 236 . 9 - 240 . 4 。

【 1 1 0 2 】

実施例 4 6 7

3, 4 - ジクロロ - N - (6 - { 2 - [4 - (2, 2 - ジフルオロベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イルメチル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド臭化水素酸塩

融点 : 253 . 0 - 254 . 8 。

【 1 1 0 3 】

実施例 4 6 8

N - [6 - (2 - { 4 - [4 - (2 - フルオロ - 1 - フルオロメチルエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点 : 262 . 9 - 264 . 7 。

【 1 1 0 4 】

実施例 4 6 9

N - [6 - (2 - { 4 - [4 - (2 - フルオロ - 1 - フルオロメチルエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

1 H - NMR (DMSO - d6) p p m :

3 . 19 (4 H , b r s) , 3 . 82 (3 H , s) , 4 . 35 - 4 . 47 (4 H , s) , 4 . 56 - 4 . 69 (2 H , m) , 4 . 73 - 4 . 86 (2 H , m) , 4 . 94 - 5 . 09 (1 H , m) , 6 . 76 (1 H , s) , 7 . 02 (1 H , d , J = 8 . 1 H z) , 7 . 08 (1 H , d d , J = 8 . 1 H z , 2 . 7 H z) , 7 . 16 (2 H , d , J = 8 . 1 H z) , 7 . 37 (1 H , d , J = 2 . 7 H z) , 7 . 46 (2 H , d , J = 8 . 1 H z) , 7 . 58 (1 H , d , J = 8 . 1 H z) , 7 . 93 (2 H , d , J = 8 . 1 H z) , 8 . 17 (2 H , d , J = 8 . 1 H z) , 8 . 18 (1 H , d d , J = 8 . 1 H z , 2 . 7 H z) , 8 . 47 (1 H , d , J = 2 . 7 H z) , 9 . 81 (1 H , s) , 10 . 58 (1 H , s) 。

【 1 1 0 5 】

実施例 4 7 0

3, 4 - ジクロロ - N - [6 - (2 - { 4 - [4 - (2 - フルオロ - 1 - フルオロメチルエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンズアミド臭化水素酸塩

融点 : 242 . 8 - 243 . 9 。

【 1 1 0 6 】

実施例 4 7 1

N - メチル - N - (6 - { 1 - メチル - 2 - [4 - (4 - プロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメトキシベンズアミド臭化水素酸塩

融点 : 240 - 242 。

【 1 1 0 7 】

実施例 4 7 2

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - イソプロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメトキシベンズアミド臭化水素酸塩

融点 : 237 . 2 - 238 . 5 。

10

20

30

40

50

【 1 1 0 8 】

実施例 4 7 3

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - ジフルオロメトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメトキシベンズアミド臭化水素酸塩

融点 : 2 2 6 - 2 2 9 。

【 1 1 0 9 】

実施例 4 7 4

N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点 : 2 6 9 . 0 - 2 7 0 . 3 。

【 1 1 1 0 】

実施例 4 7 5

N - (6 - { 1 - メチル - 2 - [4 - (4 - プロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点 : 2 5 4 . 0 - 2 5 5 . 7 。

【 1 1 1 1 】

実施例 4 7 6

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - イソプロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点 : 2 5 8 . 7 - 2 5 9 . 6 。

【 1 1 1 2 】

実施例 4 7 7

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - ジフルオロメトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点 : 2 6 5 . 6 - 2 6 8 . 3 。

【 1 1 1 3 】

実施例 4 7 8

N - (6 - { 1 - メチル - 2 - [4 - (4 - プロピルベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点 : 2 6 7 . 0 - 2 6 8 . 2 。

【 1 1 1 4 】

実施例 4 7 9

N - [6 - (2 - { 4 - [4 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点 : 2 6 0 . 7 - 2 6 1 . 2 。

【 1 1 1 5 】

実施例 4 8 0

N - (6 - { 2 - [4 - (2 , 2 - ジフルオロベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点 : 2 4 6 . 6 - 2 4 8 . 1 。

【 1 1 1 6 】

実施例 4 8 1

10

20

30

40

50

N - (6 - { 1 - メチル - 2 - [4 - (4 - プロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点：234.7 - 235.1 。

【1117】

実施例482

3, 4 - ジクロロ - N - [6 - (2 - { 4 - [4 - (2 - フルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - N - メチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点：186.9 - 188.8 。

【1118】

実施例483

3, 4 - ジクロロ - N - [6 - (2 - { 4 - [4 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - N - メチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点：182.4 - 184.6 。

【1119】

実施例484

3, 4 - ジクロロ - N - メチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンズアミド臭化水素酸塩

融点：197.1 - 201.5 。

【1120】

実施例485

3, 4 - ジクロロ - N - [6 - (2 - { 4 - [4 - (2 - フルオロ - 1 - フルオロメチルエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - N - メチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点：188.2 - 191.8 。

【1121】

実施例486

3, 4 - ジクロロ - N - (6 - { 2 - [4 - (4 - イソプロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点：220.2 - 223.5 。

【1122】

実施例487

3, 4 - ジクロロ - N - メチル - N - (6 - { 1 - メチル - 2 - [4 - (4 - プロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド臭化水素酸塩

融点：204.9 - 208.5 。

【1123】

実施例488

3, 4 - ジクロロ - N - (6 - { 2 - [4 - (4 - ジフルオロメトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点：185.6 - 189.3 。

【1124】

実施例489

3, 4 - ジクロロ - N - (6 - { 2 - [4 - (2, 2 - ジフルオロベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イルメチル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インド

10

20

30

40

50

ール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチルベンズアミド臭化水素酸塩
融点 : 225.4 - 227.1 。

【1125】

実施例 490

N - { 6 - [2 - (4 - イソブチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1H - インドール - 6 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド塩酸塩

融点 : 253.1 - 254.5 。

【1126】

実施例 491

N - { 6 - [2 - (4 - イソブチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1H - インドール - 6 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド塩酸塩

融点 : 270.2 - 272.2 。

【1127】

実施例 492

2 - メチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド塩酸塩

融点 : 217.4 - 218.3 。

【1128】

実施例 493

N - [6 - (2 - { 4 - [4 - (2 - フルオロ - 1 - フルオロメチルエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 - メチル - 1H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 2 - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド塩酸塩

融点 : 192.5 - 195.4 。

【1129】

実施例 494

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - イソプロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 2 - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド塩酸塩

融点 : 197.7 - 199.3 。

【1130】

実施例 495

N - (6 - { 2 - [4 - (2, 2 - ジフルオロベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イルメチル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 2 - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド塩酸塩

融点 : 207.9 - 211.5 。

【1131】

実施例 496

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - ジフルオロメトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 2 - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド塩酸塩

融点 : 204.9 - 205.7 。

【1132】

実施例 497

N - [6 - (2 - { 4 - [4 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 - メチル - 1H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 2 - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド塩酸塩

融点 : 203.9 - 206.3 。

10

20

30

40

50

【 1 1 3 3 】

実施例 4 9 8

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - ヒドロキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド塩酸塩

融点 : 2 2 7 . 1 - 2 2 9 . 4 。

【 1 1 3 4 】

実施例 4 9 9

3 , 4 - ジクロロ - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド

¹H - NMR (C D C l 3) p p m :

2 . 4 8 (4 H , b r s) , 3 . 5 1 (2 H , s) , 3 . 7 6 (7 H , s) , 4 . 3 5 (2 H , q , J = 8 . 1 H z) , 6 . 5 6 (1 H , d , J = 0 . 7 H z) , 6 . 8 4 - 6 . 9 0 (4 H , m) , 6 . 9 2 - 6 . 9 3 (1 H , m) , 7 . 0 8 (1 H , d , J = 2 . 0 H z) , 7 . 2 6 - 7 . 3 0 (2 H , m) , 7 . 5 0 - 7 . 6 0 (4 H , m) , 7 . 7 3 (1 H , d , J = 2 . 6 H z) , 7 . 8 2 (1 H , t , J = 1 . 2 H z) 。

【 1 1 3 5 】

実施例 5 0 0

3 , 4 - ジクロロ - N - [6 - (2 - { 4 - [4 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド

¹H - NMR (C D C l 3) p p m :

2 . 4 1 (4 H , b r s) , 3 . 4 3 (2 H , s) , 3 . 6 8 (7 H , s) , 4 . 1 1 (2 H , t d , J = 1 3 . 0 H z , 4 . 2 H z) , 6 . 0 1 (1 H , t t , J = 5 5 . 2 H z , 4 . 1 H z) , 6 . 4 9 (1 H , s) , 6 . 7 6 - 6 . 8 3 (4 H , m) , 7 . 0 1 (1 H , d , J = 1 . 6 H z) , 7 . 1 8 - 7 . 2 1 (3 H , m) , 7 . 4 3 - 7 . 5 2 (4 H , m) , 7 . 6 6 (1 H , d , J = 2 . 6 H z) , 7 . 7 5 (1 H , s) 。

【 1 1 3 6 】

実施例 5 0 1

3 , 4 - ジクロロ - N - (6 - { 2 - [4 - (4 - ジフルオロメトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) ベンゼンスルホンアミド

¹H - NMR (C D C l 3) p p m :

2 . 4 9 (4 H , b r s) , 3 . 5 3 (2 H , s) , 3 . 7 4 - 3 . 7 9 (7 H , m) , 6 . 5 1 (1 H , t , J = 7 4 . 0 H z) , 6 . 5 6 (1 H , d , J = 1 . 0 H z) , 6 . 7 8 - 6 . 8 9 (3 H , m) , 7 . 0 9 (3 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 3 3 (2 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 4 7 - 7 . 6 0 (4 H , m) , 7 . 7 3 - 7 . 7 4 (1 H , m) , 7 . 8 2 (1 H , d , J = 1 . 3 H z) 。

【 1 1 3 7 】

実施例 5 0 2

3 , 4 - ジクロロ - N - (6 - { 1 - メチル - 2 - [4 - (4 - プロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) ベンゼンスルホンアミド

¹H - NMR (C D C l 3) p p m :

1 . 0 4 (3 H , t , J = 7 . 4 H z) , 1 . 8 1 (2 H , t d , J = 1 4 . 1 H z , 7 . 1 H z) , 2 . 4 8 (4 H , b r s) , 3 . 4 9 (2 H , s) , 3 . 7 5 (7 H , s) , 3 . 9 2 (2 H , t , J = 6 . 6 H z) , 6 . 5 6 (1 H , s) , 6 . 8 5 - 6 . 8 9 (4 H , m) , 7 . 0 8 (1 H , d , J = 1 . 6 H z) , 7 . 2 1 - 7 . 2 6 (3 H , m) , 7 . 5 0 - 7 . 6 0 (4 H , m) , 7 . 7 3 (1 H , d , J = 2 . 6 H z) , 7 . 8

10

20

30

40

50

2 (1 H , s) 。

【 1 1 3 8 】

実施例 5 0 3

N - [6 - (2 - { 4 - [4 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 2 - フルオロ - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド塩酸塩

融点 : 2 2 6 . 4 - 2 2 8 . 6 。

【 1 1 3 9 】

実施例 5 0 4

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - ジフルオロメトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロ - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド塩酸塩

融点 : 2 2 8 . 7 - 2 3 0 . 4 。

【 1 1 4 0 】

実施例 5 0 5

2 - フルオロ - N - メチル - N - (6 - { 1 - メチル - 2 - [4 - (4 - プロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド塩酸塩

融点 : 2 4 7 . 1 - 2 4 9 . 2 。

【 1 1 4 1 】

実施例 5 0 6

3 , 4 - ジクロロ - N - [6 - (2 - { 4 - [4 - (2 - フルオロ - 1 - フルオロメチルエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - N - メチルベンゼンスルホンアミド

融点 : 1 5 7 . 7 - 1 6 0 . 2 。

【 1 1 4 2 】

実施例 5 0 7

3 , 4 - ジクロロ - N - (6 - { 2 - [4 - (4 - イソプロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチルベンゼンスルホンアミド

融点 : 1 8 6 . 8 - 1 8 7 。

【 1 1 4 3 】

実施例 5 0 8

3 , 4 - ジクロロ - N - (6 - { 2 - [4 - (2 , 2 - ジフルオロベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチルベンゼンスルホンアミド

融点 : 1 4 9 . 9 - 1 5 1 . 3 。

【 1 1 4 4 】

実施例 5 0 9

N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド

1 H - NMR (C D C l 3) p p m :

2 . 4 8 (4 H , b r s) , 3 . 5 1 (2 H , s) , 3 . 7 6 - 3 . 7 9 (7 H , m) , 4 . 3 5 (2 H , q , J = 8 . 1 H z) , 6 . 5 6 (1 H , s) , 6 . 8 5 - 6 . 9 6 (5 H , m) , 7 . 0 9 (1 H , d , J = 1 . 6 H z) , 7 . 2 7 - 7 . 3 0 (2 H , m) , 7 . 5 4 - 7 . 6 0 (2 H , m) , 7 . 7 0 - 7 . 7 3 (3 H , m) , 7 . 8 5 (2 H , d , J = 8 . 2 H z) 。

【 1 1 4 5 】

実施例 5 1 0

10

20

30

40

50

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - ジフルオロメトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

2 . 5 1 (4 H , b r s) , 3 . 5 5 (2 H , s) , 3 . 7 4 - 3 . 7 9 (7 H , m) , 6 . 5 1 (1 H , t , J = 7 3 . 7 H z) , 6 . 5 6 (1 H , s) , 6 . 8 2 - 6 . 8 8 (2 H , m) , 7 . 0 9 (4 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 3 4 (2 H , d , J = 5 . 9 H z) , 7 . 5 2 - 7 . 5 9 (2 H , m) , 7 . 6 7 - 7 . 7 4 (3 H , m) , 7 . 8 4 (2 H , d , J = 8 . 2 H z) 。

【 1 1 4 6 】

実施例 5 1 1

N - (6 - { 1 - メチル - 2 - [4 - (4 - プロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド臭化水素酸塩

融点 : 2 2 3 . 7 - 2 2 4 . 8 。

【 1 1 4 7 】

実施例 5 1 2

3 , 4 - ジクロロ - N - [6 - (2 - { 4 - [4 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - N - メチルベンゼンスルホンアミド

融点 : 1 6 8 . 4 - 1 6 8 . 6 。

【 1 1 4 8 】

実施例 5 1 3

3 , 4 - ジクロロ - N - [6 - (2 - { 4 - [4 - (2 - フルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - N - メチルベンゼンスルホンアミド

融点 : 1 9 5 . 2 - 1 9 6 . 8 。

【 1 1 4 9 】

実施例 5 1 4

3 , 4 - ジクロロ - N - (6 - { 2 - [4 - (4 - シクロプロピルメトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチルベンゼンスルホンアミド

融点 : 1 9 4 . 1 - 1 9 5 . 8 。

【 1 1 5 0 】

実施例 5 1 5

3 , 4 - ジクロロ - N - (6 - { 2 - [4 - (4 - ジフルオロメトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチルベンゼンスルホンアミド

融点 : 1 4 3 . 4 - 1 4 7 . 2 。

【 1 1 5 1 】

実施例 5 1 6

3 , 4 - ジクロロ - N - メチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (3 - メチルブトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド

融点 : 1 4 5 . 9 - 1 4 7 . 1 。

【 1 1 5 2 】

実施例 5 1 7

3 , 4 - ジクロロ - N - (6 - { 2 - [4 - (6 - イソプロポキシピリジン - 3 - イルメチル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチルベンゼンスルホンアミド

10

20

30

40

50

融点：179.1 - 179.7。

【1153】

実施例518

N - { 6 - [2 - (4 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - 4 , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド塩酸塩

融点：242 - 249。

【1154】

実施例519

N - メチル - N - [2 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリミジン - 5 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド塩酸塩

¹H - NMR (DMSO - d₆) ppm :

3 . 1 6 (2 H , b r s) , 3 . 3 9 (3 H , s) , 3 . 3 5 - 3 . 4 5 (4 H , m) , 3 . 6 4 (2 H , b r s) , 3 . 7 3 (3 H , s) , 4 . 3 4 - 4 . 4 4 (2 H , m) , 4 . 8 2 (2 H , q , J = 8 . 9 H z) , 6 . 8 0 (1 H , s) , 6 . 8 4 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 1 7 (2 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 3 8 (1 H , s) , 7 . 5 2 - 7 . 6 3 (5 H , m) , 7 . 7 2 - 7 . 7 4 (2 H , m) , 8 . 5 8 (2 H , b r s) , 1 0 . 5 6 (1 H , b r s) 。

【1155】

実施例520

N - [2 - (2 - { 4 - [4 - (2 - フルオロ - 1 - フルオロメチルエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリミジン - 5 - イル] - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド塩酸塩

¹H - NMR (DMSO - d₆) ppm :

3 . 1 6 (2 H , b r s) , 3 . 3 9 (3 H , s) , 3 . 3 5 - 3 . 4 6 (4 H , m) , 3 . 6 4 (2 H , b r s) , 3 . 7 3 (3 H , s) , 4 . 3 2 - 4 . 4 4 (2 H , s) , 4 . 5 6 - 4 . 6 9 (2 H , m) , 4 . 7 3 - 4 . 8 5 (2 H , m) , 4 . 9 5 - 5 . 0 9 (1 H , m) , 6 . 8 0 (1 H , s) , 6 . 8 6 (1 H , d , J = 7 . 0 H z) , 7 . 1 5 (2 H , d , J = 8 . 4 H z) , 7 . 3 8 (1 H , s) , 7 . 5 0 - 7 . 6 0 (5 H , m) , 7 . 7 2 (2 H , b r s) , 8 . 5 8 (2 H , b r s) , 1 0 . 5 5 (1 H , b r s) 。

【1156】

実施例521

N - (2 - { 2 - [4 - (4 - イソプロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリミジン - 5 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド塩酸塩

¹H - NMR (DMSO - d₆) ppm :

1 . 2 6 (3 H , s) , 1 . 2 8 (3 H , s) , 3 . 1 4 (2 H , b r s) , 3 . 3 9 (3 H , s) , 3 . 3 5 - 3 . 4 9 (4 H , m) , 3 . 6 0 - 3 . 6 4 (2 H , m) , 3 . 7 2 (3 H , s) , 4 . 2 9 - 4 . 4 3 (2 H , m) , 4 . 6 2 - 4 . 7 0 (1 H , m) , 6 . 7 9 (1 H , s) , 6 . 8 5 (1 H , d , J = 7 . 6 H z) , 7 . 0 0 (1 H , d , J = 8 . 1 H z) , 7 . 2 0 (1 H , b r s) , 7 . 3 7 (1 H , s) , 7 . 4 8 (2 H , d , J = 7 . 6 H z) , 7 . 5 7 - 7 . 6 3 (3 H , m) , 7 . 7 2 - 7 . 8 1 (2 H , m) , 8 . 5 8 (2 H , b r s) , 1 0 . 8 0 (1 H , b r s) 。

【1157】

実施例522

N - [2 - (2 - { 4 - [4 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリミジン - 5 - イル] - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド塩酸塩

¹H - NMR (DMSO - d₆) ppm :

3.17 (2H, brs), 3.39 (3H, s), 3.36 - 3.47 (4H, m),
3.60 - 3.69 (2H, m), 3.73 (3H, s), 4.18 - 4.67 (4H,
m), 6.40 (1H, t, J = 57.0 Hz), 6.80 (1H, s), 6.82 - 6.
.98 (1H, m), 6.97 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.12 (1H, d, J
= 7.8 Hz), 7.26 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.35 - 7.38 (1H,
m), 7.51 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.57 - 7.63 (3H, m), 7.
72 - 7.74 (2H, m), 8.58 (2H, s), 10.40 (1H, s)。

【1158】

実施例 523

N - [6 - (2 - {4 - [4 - (2 - フルオロ - 1 - フルオロメチルエトキシ)ベンジル]
]ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1 - メチル - 1H - インドール - 6 - イルオキシ)ピ
リジン - 3 - イル] - 4, N - ジメチルベンゼンスルホンアミド

融点: 116.5 - 116.6。

【1159】

実施例 524

N - [6 - (2 - {4 - [4 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ)ベンジル]ピペラジン -
1 - カルボニル} - 1 - メチル - 1H - インドール - 6 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イ
ル] - 4, N - ジメチルベンゼンスルホンアミド

融点: 121.9 - 122.5。

【1160】

実施例 525

N - (6 - {2 - [4 - (4 - イソプロポキシベンジル)ピペラジン - 1 - カルボニル]
- 1 - メチル - 1H - インドール - 6 - イルオキシ}ピリジン - 3 - イル) - 4, N - ジ
メチルベンゼンスルホンアミド

融点: 140.9 - 145.8。

【1161】

実施例 526

N - (6 - {2 - [4 - (2, 2 - ジフルオロベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル
メチル)ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1H - インドール - 6 - イルオキ
シ}ピリジン - 3 - イル) - 4, N - ジメチルベンゼンスルホンアミド塩酸塩

融点: 240 - 243。

【1162】

実施例 527

N - メチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - {4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエ
トキシ)ベンジル]ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1H - インドール - 5 - イルオキシ
)ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド

融点: 191.8 - 194.4。

【1163】

実施例 528

3, 4 - ジクロロ - N - メチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - {4 - [4 - (2, 2,
2 - トリフルオロエトキシ)ベンジル]ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1H - インドー
ル - 5 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル]ベンゼンスルホンアミド

融点: 174.8 - 175.8。

【1164】

実施例 529

4, N - ジメチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - {4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフル
オロエトキシ)ベンジル]ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1H - インドール - 5 - イル
オキシ)ピリジン - 3 - イル]ベンゼンスルホンアミド塩酸塩

融点: 239.1 - 239.8。

10

20

30

40

50

【 1 1 6 5 】

実施例 5 3 0

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - シクロプロピルメトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド

融点 : 1 3 5 . 6 - 1 3 8 . 6 。

【 1 1 6 6 】

実施例 5 3 1

N - [6 - (2 - { 4 - [4 - (2 - フルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド

融点 : 1 3 8 . 7 - 1 3 9 . 8 。

【 1 1 6 7 】

実施例 5 3 2

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - ジフルオロメトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド臭化水素酸塩

融点 : 2 1 4 . 5 - 2 1 8 . 5 (分解) 。

【 1 1 6 8 】

実施例 5 3 3

4 , N - ジメチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (3 - メチルブトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド臭化水素酸塩

融点 : 2 3 6 . 5 - 2 3 8 . 3 (分解) 。

【 1 1 6 9 】

実施例 5 3 4

N - (6 - { 2 - [4 - (6 - イソプロポキシピリジン - 3 - イルメチル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド

融点 : 1 3 1 . 1 - 1 3 2 . 8 。

【 1 1 7 0 】

実施例 5 3 5

2 - クロロ - N - (6 - { 1 - メチル - 2 - [4 - (4 - プロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

1 . 0 3 (3 H , t , J = 8 . 6 H z) , 1 . 7 3 - 1 . 8 6 (2 H , m) , 2 . 4 4 (4 H , s) , 3 . 4 7 (2 H , s) , 3 . 6 8 (7 H , s) , 3 . 9 1 (2 H , t , J = 6 . 5 H z) , 6 . 4 9 (1 H , s) , 6 . 8 3 - 6 . 9 0 (4 H , m) , 7 . 0 6 (1 H , d , J = 1 . 6 H z) , 7 . 2 1 (2 H , d , J = 8 . 4 H z) , 7 . 4 7 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 5 8 (3 H , dd , J = 1 4 . 0 H z , 8 . 4 H z) , 8 . 0 9 (1 H , dd , J = 8 . 9 H z , 2 . 6 H z) , 8 . 3 0 (1 H , d , J = 2 . 6 H z) , 9 . 0 9 (1 H , s) 。

【 1 1 7 1 】

実施例 5 3 6

2 - クロロ - N - (6 - { 2 - [4 - (4 - ジフルオロメトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド塩酸塩

融点 : 2 3 5 . 5 - 2 3 6 . 1 。

【 1 1 7 2 】

10

20

30

40

50

実施例 5 3 7

2 - クロロ - N - [6 - (2 - { 4 - [4 - (2 - フルオロ - 1 - フルオロメチルエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩
融点：239.8 - 240.8。

【1173】

実施例 5 3 8

2 - クロロ - N - [6 - (2 - { 4 - [4 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド塩酸塩
融点：232.5 - 233.5。

10

【1174】

実施例 5 3 9

2 - フルオロ - N - (6 - { 1 - メチル - 2 - [4 - (4 - プロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド塩酸塩
融点：264.0 - 266.3。

【1175】

実施例 5 4 0

2 - フルオロ - N - (6 - { 2 - [4 - (4 - イソプロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド塩酸塩
融点：267.6 - 268.2。

20

【1176】

実施例 5 4 1

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - ジフルオロメトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド塩酸塩
融点：265.3 - 265.8。

【1177】

30

実施例 5 4 2

N - [6 - (2 - { 4 - [4 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 2 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド塩酸塩
融点：272.3 - 275.0。

【1178】

実施例 5 4 3

2 - フルオロ - N - [6 - (2 - { 4 - [4 - (2 - フルオロ - 1 - フルオロメチルエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド塩酸塩
融点：267.3 - 267.7。

40

【1179】

実施例 5 4 4

2 - メチル - N - [2 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリミジン - 5 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

¹H - NMR (DMSO - d₆) ppm:

2.48 (3H, s), 3.12 - 3.44 (6H, m), 3.76 (3H, s), 4.37 (2H, s), 4.46 - 4.51 (2H, m), 4.82 (2H, q, J = 8.8 Hz), 6.82 (1H, s), 6.96 (1H, dd, J = 8.7 Hz, 2.1 Hz)

50

, 7.18 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.44 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.72 - 7.74 (3H, m), 8.91 (2H, s), 9.95 (1H, brs), 10.77 (1H, s)。

【1180】

実施例545

N - [2 - (2 - { 4 - [4 - (2 - フルオロ - 1 - フルオロメチルエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 - メチル - 1H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリミジン - 5 - イル] - 2 - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩
1H - NMR (DMSO - d6) ppm :

2.47 (3H, s), 3.18 - 3.45 (6H, m), 3.76 (3H, s), 4.35 (2H, s), 4.45 - 4.50 (2H, m), 4.56 - 5.11 (5H, m), 6.82 (1H, s), 6.96 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.0 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.44 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.72 - 7.75 (3H, m), 8.91 (2H, s), 9.89 (1H, brs), 10.77 (1H, s)。

【1181】

実施例546

N - (2 - { 2 - [4 - (4 - イソプロポキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリミジン - 5 - イル) - 2 - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド

1H - NMR (CDCl3) ppm :

1.32 (3H, s), 1.35 (3H, s), 2.47 (4H, brs), 2.53 (3H, s), 3.48 (2H, brs), 3.75 (4H, brs), 3.76 (3H, s), 4.47 - 4.60 (1H, m), 6.56 (1H, s), 6.85 (2H, dt, J = 9.3 Hz, 2.5 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.0 Hz), 7.18 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.51 - 7.64 (4H, m), 7.77 (1H, s), 8.86 (2H, s)。

【1182】

実施例547

N - { 6 - [2 - (4 - イソブチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドの製造

N - { 6 - [1 - メチル - 2 - (ピペラジン - 1 - カルボニル) - 1H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド (250 mg, 0.478 mmol) のアセトニトリル (2 ml) 溶液に 1 - ブロモ - 2 - メチルプロパン (0.123 ml, 1.13 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.25 ml, 1.44 mmol) 及びヨウ化ナトリウム (180 mg, 1.2 mmol) 加え、14時間加熱還流した。反応液を留去し、残渣に酢酸エチル及び水を加えて抽出した。有機層を飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ジクロロメタン : メタノール = 40 : 1) で精製した。得られた精製物にエタノール (2 ml) を加え、析出物を濾取し、100 mg の標題化合物を得た。

性状 : 白色粉末。

融点 : 200 - 202 。

【1183】

適当な出発原料を用い、実施例547と同様にして以下の化合物を製造した。

【1184】

実施例548

10

20

30

40

50

N - メチル - N - { 6 - [1 - メチル - 2 - (4 - ピリジン - 4 - イルメチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド二臭化水素酸塩

融点：196 - 198 。

【1185】

実施例549

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - フルオロベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点：218 - 220 。

【1186】

実施例550

N - { 6 - [1 - メチル - 2 - (4 - ピリジン - 4 - イルメチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド二臭化水素酸塩

融点：211 - 215 (分解) 。

【1187】

実施例551

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - フルオロベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点：254 - 257 。

【1188】

実施例552

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - シアノベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドマレイン酸塩

融点：149 - 152 。

【1189】

実施例553

N - メチル - N - (6 - { 1 - メチル - 2 - [4 - (4 - トリフルオロメチルベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点：254 - 260 (分解) 。

【1190】

実施例554

3, 4 - ジクロロ - N - メチル - N - { 6 - [1 - メチル - 2 - (4 - ピリジン - 4 - イルメチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } ベンズアミド二臭化水素酸塩

融点：204 - 208 (分解) 。

【1191】

実施例555

3, 4 - ジクロロ - N - { 6 - [1 - メチル - 2 - (4 - ピリジン - 4 - イルメチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } ベンズアミド二臭化水素酸塩

融点：214 - 219 (分解) 。

【1192】

実施例556

3, 4 - ジクロロ - N - (6 - { 2 - [4 - (4 - シアノベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) ベ

10

20

30

40

50

ンズアミド臭化水素酸塩

融点：267 - 272 (分解)。

【1193】

実施例557

3,4-ジクロロ-N-(6-{2-[4-(4-シアノベンジル)ピペラジン-1-カルボニル]-1-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ}ピリジン-3-イル)-N-メチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点：238 - 240。

【1194】

実施例558

N-{6-[1-メチル-2-(4-ピリジン-3-イルメチルピペラジン-1-カルボニル)-1H-インドール-5-イルオキシ]ピリジン-3-イル}-4-トリフルオロメチルベンズアミド二臭化水素酸塩

融点：201 - 204。

【1195】

実施例559

N-メチル-N-{6-[1-メチル-2-(4-ピリジン-3-イルメチルピペラジン-1-カルボニル)-1H-インドール-5-イルオキシ]ピリジン-3-イル}-4-トリフルオロメチルベンズアミド二臭化水素酸塩

融点：191 - 193。

【1196】

実施例560

N-{6-[1-メチル-2-(4-ピリジン-2-イルメチルピペラジン-1-カルボニル)-1H-インドール-5-イルオキシ]ピリジン-3-イル}-4-トリフルオロメチルベンズアミドニメタンスルホン酸塩

融点：137 - 139。

【1197】

実施例561

N-メチル-N-{6-[1-メチル-2-(4-ピリジン-2-イルメチルピペラジン-1-カルボニル)-1H-インドール-5-イルオキシ]ピリジン-3-イル}-4-トリフルオロメチルベンズアミドニシュウ酸塩

融点：114 - 117。

【1198】

実施例562

N-{6-[2-(4-イソブチルピペラジン-1-カルボニル)-1-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ]ピリジン-3-イル}-N-メチル-4-トリフルオロメチルベンズアミド

融点：163 - 164。

【1199】

実施例563

3,4-ジクロロ-N-{6-[1-メチル-2-(4-ピリジン-3-イルメチルピペラジン-1-カルボニル)-1H-インドール-5-イルオキシ]ピリジン-3-イル}ベンズアミド二臭化水素酸塩

融点：249 - 252 (分解)。

【1200】

実施例564

3,4-ジクロロ-N-{6-[1-メチル-2-(4-ピリジン-2-イルメチルピペラジン-1-カルボニル)-1H-インドール-5-イルオキシ]ピリジン-3-イル}ベンズアミド二臭化水素酸塩

融点：231 - 233 (分解)。

10

20

30

40

50

【 1 2 0 1 】

実施例 5 6 5

N - { 2 - メチル - 6 - [1 - メチル - 2 - (4 - ピリジン - 4 - イルメチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド二臭化水素酸塩

融点： 2 2 3 - 2 2 5 (分解) 。

【 1 2 0 2 】

実施例 5 6 6

N - メチル - N - { 2 - メチル - 6 - [1 - メチル - 2 - (4 - ピリジン - 4 - イルメチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドニシュウ酸塩

融点： 1 1 7 - 1 2 0 。

【 1 2 0 3 】

実施例 5 6 7

3 , 4 - ジクロロ - N - { 6 - [2 - (4 - イソブチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } ベンズアミド臭化水素酸塩

融点： 2 5 1 - 2 5 4 。

【 1 2 0 4 】

実施例 5 6 8

N - メチル - N - (6 - { 1 - メチル - 2 - [4 - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イルメチル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドマレイン酸塩

融点： 1 1 2 - 1 1 5 。

【 1 2 0 5 】

実施例 5 6 9

N - (6 - { 1 - メチル - 2 - [4 - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イルメチル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点： 2 2 0 - 2 2 3 。

【 1 2 0 6 】

実施例 5 7 0

N - (6 - { 2 - [4 - (5 - シアノピリジン - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド二臭化水素酸塩

融点： 2 1 1 - 2 1 5 。

【 1 2 0 7 】

実施例 5 7 1

N - (6 - { 1 - メチル - 2 - [4 - (4 - [1 , 2 , 3] チアジアゾール - 4 - イルベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド

融点： 2 2 0 . 0 - 2 2 0 . 8 。

【 1 2 0 8 】

実施例 5 7 2

N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [2 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) チアゾール - 5 - イルメチル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩

融点： 2 1 8 . 9 - 2 2 0 . 8 。

【 1 2 0 9 】

実施例 5 7 3

10

20

30

40

50

3, 4 - ジクロロ - N - メチル - N - (6 - { 1 - メチル - 2 - [4 - (4 - [1, 2, 3] チアジアゾール - 4 - イルベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド臭化水素酸塩

1 H - NMR (DMSO - d6) ppm :

3 . 27 (2 H , s) , 3 . 35 (3 H , s) , 3 . 45 (2 H , s) , 3 . 62 (4 H , s) , 3 . 74 (3 H , s) , 4 . 49 (2 H , s) , 6 . 81 (1 H , s) , 6 . 82 (1 H , dd , J = 8 . 4 Hz , 2 . 1 Hz) , 7 . 01 (1 H , d , J = 8 . 6 Hz) , 7 . 22 - 7 . 25 (1 H , m) , 7 . 29 (1 H , d , J = 1 . 4 Hz) , 7 . 57 (1 H , d , J = 8 . 1 Hz) , 7 . 62 (1 H , d , J = 8 . 6 Hz) , 7 . 72 (1 H , d , J = 8 . 1 Hz) , 7 . 85 (1 H , dd , J = 8 . 6 Hz , 2 . 7 Hz) , 7 . 96 (1 H , brs) , 8 . 28 (1 H , d , J = 8 . 4 Hz) , 9 . 73 (1 H , s) , 10 . 06 (1 H , s) 。

10

【 1 2 1 0 】

実施例 5 7 4

N - { 6 - [2 - (4 - ベンジルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - 4 , 5 - ジクロロフタルアミド酸の製造

[5 - (5 - アミノピリジン - 2 - イルオキシ) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル] (4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) メタノン (1 g , 2 . 26 mmol) の 1 , 2 - ジクロロエタン (22 ml) 溶液に 4 , 5 - ジクロロフタル酸無水物 (0 . 57 g , 2 . 62 mmol) を加え、室温下 4 時間攪拌した。析出した白色沈殿を濾取することにより、1 . 5 g の標題化合物を得た。

20

性状：白色粉末

1 H - NMR (DMSO - d6) ppm :

2 . 59 (4 H , brs) , 3 . 68 (4 H , brs) , 3 . 77 (3 H , s) , 3 . 90 (2 H , s) , 6 . 63 (1 H , s) , 6 . 98 (1 H , d , J = 8 . 7 Hz) , 7 . 03 (1 H , dd , J = 8 . 7 Hz , 2 . 5 Hz) , 7 . 25 - 7 . 45 (6 H , m) , 7 . 54 (1 H , d , J = 8 . 7 Hz) , 7 . 94 (1 H , s) , 8 . 05 (1 H , s) , 8 . 07 (1 H , dd , J = 8 . 7 Hz , 2 . 6 Hz) , 8 . 33 (1 H , d , J = 2 . 4 Hz) , 10 . 59 (1 H , s) 。

30

【 1 2 1 1 】

適当な出発原料を用い、実施例 5 7 4 と同様にして以下の化合物を製造した。

【 1 2 1 2 】

実施例 5 7 5

N - { 6 - [2 - (4 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - 4 , 5 - ジクロロフタルアミド酸

1 H - NMR (DMSO - d6) ppm :

2 . 56 (4 H , brs) , 3 . 68 (4 H , brs) , 3 . 77 (2 H , s) , 3 . 90 (3 H , s) , 6 . 00 (2 H , s) , 6 . 63 (1 H , s) , 6 . 80 (1 H , dd , J = 8 . 1 Hz , 1 . 5 Hz) , 6 . 82 - 6 . 94 (2 H , m) , 6 . 98 (1 H , d , J = 8 . 9 Hz) , 7 . 02 (1 H , dd , J = 8 . 9 Hz , 2 . 3 Hz) , 7 . 32 (1 H , d , J = 2 . 3 Hz) , 7 . 54 (1 H , d , J = 8 . 9 Hz) , 7 . 94 (1 H , s) , 8 . 05 (1 H , s) , 8 . 07 (1 H , dd , J = 8 . 9 Hz , 2 . 7 Hz) , 8 . 33 (1 H , d , J = 2 . 7 Hz) , 10 . 61 (1 H , s) , 13 . 10 (1 H , brs) 。

40

【 1 2 1 3 】

実施例 5 7 6

1 - (4 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - (4 - { 5 - [(4 - トリフルオロメチルフェニルアミノ) メチル] ピリジン - 2 - イ

50

ルオキシ} - 2, 3 - ジヒドロインドール - 1 - イル) エタノンの製造

1 - (4 - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - [4 - (5 - ヒドロキシメチルピリジン - 2 - イルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロインドール - 1 - イル] エタノン (0.671 g, 1.34 mmol) をジクロロメタン (10 ml) に溶かし、氷冷下、トリエチルアミン (0.205 ml, 1.47 mmol)、次いでメタンスルホニルクロリド (0.114 ml, 1.47 mmol) を加えて、同温下1時間攪拌した。反応液にジクロロメタンを加え、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して、0.778 gの淡褐色アモルファスを得た。得られた粉末の内0.389 gをとりこれに4 - トリフルオロメチルアニリン (0.252 ml, 2.01 mmol) を加え室温で16時間、さらに80 で2時間攪拌した。反応液を氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml)、酢酸エチル (30 ml) 及び THF (30 ml) を加えて攪拌した。有機層を分液し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 50 : 1) で精製して、0.060 gの標題化合物を得た。

10

性状 : 褐黄色アモルファス粉末

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

2.41 - 2.44 (4H, m), 2.84 (2H, t, J = 8.2 Hz), 3.40 - 3.52 (6H, m), 3.64 (2H, br s), 3.88 (2H, s), 4.27 (1H, br s), 4.32 (2H, s), 5.94 (2H, s), 6.29 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.44 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.63 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.74 - 6.76 (2H, m), 6.83 - 6.87 (2H, m), 7.05 - 7.11 (1H, m), 7.40 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 2.3 Hz), 8.17 (1H, d, J = 2.1 Hz)。

20

【1214】

実施例577

2 - (6 - { 1 - [2 - (4 - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル] - 1H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 1 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) エタノンフマル酸塩の製造

1 - (4 - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - [5 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イルオキシ) - インドール - 1 - イル] エタノン (0.3 g, 0.55 mmol) のトルエン (10 ml) 溶液に、窒素雰囲気下、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (25 mg, 0.03 mmol) 及び 4, 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9, 9 - ジメチルキサンテン (38 mg, 0.07 mmol) を加え、室温にて5分攪拌後、4' - (トリフルオロメチル) アセトフェノン (0.15 g, 0.82 mmol) 及びカリウムヘキサメチルジシラジド (0.16 g, 0.82 mmol) を加え、70 ~ 90 にて1.5時間攪拌した。放冷後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n - ヘキサン = 1 : 3 3 : 1) にて精製し、等モル量 of フマル酸を加え、エタノール共沸後、アセトン - ジエチルエーテルにて結晶化し、濾取した。減圧乾燥後0.14 gの標題化合物を得た。

30

40

性状 : 淡褐色粉末

¹H - NMR (DMSO - d₆) ppm :

2.18 - 2.54 (4H, m), 2.88 - 3.76 (6H, m), 4.48 (2H, s), 5.16 (2H, s), 5.98 (2H, s), 6.39 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.76 (1H, dd, J = 7.9 Hz, 1.4 Hz), 7.25 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.29 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 8.5 Hz, 2.3 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.24 (2H, d

50

, J = 8.2 Hz)。

【1215】

適当な出発原料を用い、実施例577と同様にして以下の化合物を製造した。

【1216】

実施例578

1 - (4 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - (5 - { 5 - [2 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 - オキソエチル] ピリジン - 2 - イルオキシ } インドール - 1 - イル) エタノンフマル酸塩

¹H - NMR (DMSO - d₆) ppm :

2.23 - 2.68 (4H, m), 3.08 - 3.61 (6H, m), 4.45 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.00 (2H, s), 6.42 (1H, d, J = 3.1 Hz), 6.62 (2H, s), 6.73 - 6.81 (1H, m), 6.83 - 6.97 (4H, m), 7.26 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.31 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 2.3 Hz), 7.85 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.01 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 1.9 Hz), 8.27 (1H, d, J = 1.9 Hz)。

10

【1217】

実施例579

1 - { 6 - [2 - (4 - ベンジルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - 3 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 - エチル尿素臭化水素酸塩の製造

(4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) [5 - (5 - エチルアミノピリジン - 2 - イルオキシ) - 1 - メチル - 1H - インドール - 2 - イル] メタノン (280 mg, 0.6 mmol) の THF (6 ml) 溶液にイソシアン酸 3, 4 - ジクロロフェニル (112 mg, 0.6 mmol) を加え、室温下2時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え水、飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール : ジクロロメタン = 1 : 50) で精製して白色粉末として240 mgの目的物のフリー体を得た。得られたフリー体にエタノール及び47%臭化水素酸 (42 μl, 0.36 mmol) を加え、溶媒を留去し、得られた固体を酢酸エチルから再結晶して155 mgの標題化合物を得た。

20

30

性状 : 白色粉末

融点 : 172 - 177 (分解)。

【1218】

適当な出発原料を用い、実施例579と同様にして以下の化合物を製造した。

【1219】

実施例580

1 - { 6 - [2 - (4 - ベンジルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - 1 - エチル - 3 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) 尿素臭化水素酸塩

融点 : 224 - 230 。

40

【1220】

実施例581

1 - { 6 - [2 - (4 - ベンジルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - 3 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 - エチルチオ尿素臭化水素酸塩

融点 : 163 - 168 。

【1221】

実施例582

50

1 - { 6 - [2 - (4 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - 1 - エチル - 3 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) 尿素臭化水素酸塩

融点：176 - 179 。

【 1 2 2 2 】

実施例 5 8 3

1 - { 6 - [2 - (4 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - 3 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 - エチル尿素臭化水素酸塩

融点：224 - 228 。

10

【 1 2 2 3 】

実施例 5 8 4

1 - { 6 - [2 - (4 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - 3 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 - エチルチオ尿素塩酸塩

融点：152 - 160 。

【 1 2 2 4 】

実施例 5 8 5

1 - { 6 - [2 - (4 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - 3 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 - メチル尿素塩酸塩

融点：240 - 243 。

20

【 1 2 2 5 】

実施例 5 8 6

1 - { 6 - [2 - (4 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - 1 - メチル - 3 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) 尿素塩酸塩

融点：230 - 233 。

【 1 2 2 6 】

実施例 5 8 7

1 - { 6 - [2 - (4 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - 3 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 - メチルチオ尿素塩酸塩

¹H - NMR (DMSO - d₆) ppm :

2 . 9 8 - 3 . 2 5 (2 H , m) , 3 . 2 4 - 3 . 6 5 (4 H , m) , 3 . 5 7 (3 H , s) , 3 . 8 0 (3 H , s) , 4 . 2 5 (2 H , b r s) , 4 . 4 1 (2 H , b r s) , 6 . 0 7 (2 H , s) , 6 . 7 5 (1 H , s) , 6 . 9 9 (1 H , d , J = 8 . 0 H z) , 6 . 9 6 - 7 . 0 8 (2 H , m) , 7 . 0 7 (1 H , d d , J = 9 . 1 H z , 2 . 2 H z) , 7 . 2 4 (1 H , s) , 7 . 3 2 (1 H , d d , J = 8 . 8 H z , 2 . 2 H z) , 7 . 3 7 (1 H , d , J = 2 . 2 H z) , 7 . 5 4 (1 H , d , J = 8 . 8 H z) , 7 . 5 7 (1 H , d , J = 8 . 8 H z) , 7 . 6 1 (1 H , d , J = 2 . 5 H z) , 7 . 8 3 (1 H , d d , J = 8 . 7 H z , 2 . 8 H z) , 8 . 1 2 (1 H , d , J = 2 . 8 H z) , 9 . 2 0 (1 H , s) 。

30

40

【 1 2 2 7 】

実施例 5 8 8

1 - { 6 - [2 - (4 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - 1 - エチル - 3 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) チオ尿素塩酸塩

¹H - NMR (DMSO - d₆) ppm :

1 . 1 5 (3 H , t , J = 7 . 1 H z) , 3 . 0 0 - 3 . 2 2 (2 H , m) , 3 . 2 3 -

50

3.49 (2H, m), 3.54 (1H, brs), 3.80 (3H, s), 4.15 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.27 (2H, s), 4.41 (1H, brs), 4.65 (2H, brs), 6.07 (2H, s), 6.74 (1H, s), 6.95 - 7.07 (2H, m), 7.04 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 8.9 Hz, 2.3 Hz), 7.24 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.62 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.79 (1H, dd, J = 8.7 Hz, 2.8 Hz), 8.08 (1H, d, J = 2.8 Hz), 9.13 (1H, s)。

【1228】

実施例589

1 - { 6 - [2 - (4 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - 1 - メチル - 3 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) チオ尿素塩酸塩

融点：202 - 207 。

【1229】

実施例590

N - { 6 - [2 - (4 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } - N - エチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩の製造

{ 6 - [2 - (4 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ] ピリジン - 3 - イル } エチルカルバミン酸 t - ブチルエステル (290 mg , 0.47 mmol) のジクロロメタン (2 ml) 溶液に氷冷下トリフルオロ酢酸 (2 ml) を加えて室温下1時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残渣に水及び5 M水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をジクロロメタン (2 ml) に溶かして氷冷した。溶液にトリエチルアミン (0.1 ml , 0.72 mmol) を加えた後、4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイルクロリド (0.09 ml , 0.61 mmol) を滴下した。反応溶液を1時間攪拌後、水を加えて分液し、有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 50 : 1) にて精製して230 mgの白色アモルファス粉末を得た。これをエタノール (2 ml) に溶かし、47%臭化水素酸 (0.04 ml , 0.35 mmol) を加え1時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をエタノール - ジクロロメタンから再結晶して190 mgの標題化合物を得た。

性状：白色粉末

融点：192 - 195 。

【1230】

実施例591

2 - ヒドロキシ - N - (6 - { 2 - [4 - (4 - メトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩の製造

2 - メトキシメトキシ - 4 - トリフルオロメチル安息香酸 (530 mg , 2.12 mmol) の脱水ジクロロメタン (2 ml) 溶液にオキサリルクロリド (0.22 ml , 2.52 mmol) 及び脱水DMF (2 滴) を加えて1時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣に酢酸エチル (4 ml) を加えて溶かし、このうち2 ml を [5 - (5 - アミノピリジン - 2 - イルオキシ) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル] [4 - (4 - メトキシベンジル) ピペラジン - 1 - イル] メタノン (400 mg , 0.848 mmol) 、トリエチルアミン (0.15 ml , 1.076 mmol) の酢酸エチル (2 ml) 溶液に氷冷下滴下し、1時間攪拌した。反応液に水及び飽和重曹水を加えて分液し、ジクロロメタン次いで酢酸エチルで抽出した。有機層をそれぞれ飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム

10

20

30

40

50

ムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：アセトン = 10 : 1）で精製した。得られた生成物をジクロロメタン（2 ml）に溶かし、氷冷下トリフルオロ酢酸（2 ml）を加え室温で1時間攪拌した。反応液の溶媒を留去し残渣に酢酸エチル及び飽和重曹水を加えて攪拌後分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：アセトン = 8 : 1）で精製して120 mgの白色アモルファス粉末を得た。これをエタノール（2 ml）に溶かし4.7%臭化水素酸水溶液（0.016 ml, 0.14 mmol）を加え1時間攪拌した。析出物をエタノールで再結晶することにより、80 mgの標題化合物を得た。

性状：白色粉末。

融点：218 - 221（分解）。

【1231】

適当な出発原料を用い、実施例591と同様にして以下の化合物を製造した。

【1232】

実施例592

2 - ヒドロキシ - N - (6 - {2 - [4 - (4 - メトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ} ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドシュウ酸塩

融点：171 - 173。

【1233】

実施例593

N - [6 - (2 - {4 - [(4 - メトキシベンジル) メチルアミノ] ピペリジン - 1 - カルボニル} - 1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドシュウ酸塩の製造

(4 - メトキシベンジル) メチル (ピペリジン - 4 - イル) アミン二塩酸塩 (390 mg, 1.27 mmol) の DMF (2 ml) 溶液にトリエチルアミン (0.45 ml, 3.23 mmol) を加え30分攪拌した後、1 - メチル - 5 - [5 - (4 - トリフルオロメチルベンゾイルアミノ) ピリジン - 2 - イルオキシ] - 1H - インドール - 2 - カルボン酸 (480 mg, 1.05 mmol)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (310 mg, 1.62 mmol) 及び1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物 (210 mg, 1.39 mmol) を加え終夜攪拌した。溶媒を留去し、残渣に酢酸エチル及び飽和重曹水を加えて分液した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン：メタノール = 40 : 1）で精製した。得られた生成物をアルゴン雰囲気下脱水DMF (4 ml) に溶かして氷冷し、ヨウ化メチル (0.05 ml, 0.803 mmol)、60%水素化ナトリウム (50 mg, 1.25 mmol) を加え1時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：アセトン = 10 : 1）で精製し170 mgの白色アモルファス粉末を得た。これを酢酸エチル (2 ml) に溶かしシュウ酸二水合物 (31 mg) を加え1時間攪拌した。反応液にジエチルエーテル - アセトンを加えて結晶化させた。結晶を濾取、乾燥して140 mgの標題化合物を得た。

性状：白色粉末。

融点：121 - 123。

【1234】

適当な出発原料を用い、参考例255と同様にして以下の化合物を製造した。

【1235】

実施例594

N - (6 - {2 - [4 - (4 - ジフルオロメトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ} ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒ

10

20

30

40

50

ドロキシ - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドシュウ酸塩

融点：155 - 160 。

【1236】

実施例595

2 - ヒドロキシ - N - メチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド臭化水素酸塩の製造

酢酸 2 - { メチル [6 - (1 - メチル - 2 - { 4 - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル] ピペラジン - 1 - カルボニル } - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル] カルバモイル } - 5 - トリフルオロメチルフェニルエステル (460 mg , 0.59 mmol) のメタノール (5 ml) 溶液に、炭酸カリウム (65 mg , 0.47 mmol) を加え、室温にて、1時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 50 : 1) にて精製し、ジエチルエーテルおよび等モル量の 47% 臭化水素酸を加え、析出物を濾取した。減圧乾燥後 0.36 g の標題化合物を得た。

性状：白色粉末

¹H - NMR (DMSO - d₆) ppm :

3.17 (3 H , s) , 3.05 - 3.55 (6 H , m) , 3.71 (3 H , s) , 4.37 (2 H , s) , 4.30 - 4.60 (2 H , m) , 4.82 (2 H , q , J = 8.0 Hz) , 6.73 (1 H , d , J = 8.3 Hz) , 6.80 (1 H , s) , 6.87 (1 H , d , J = 8.9 Hz) , 6.88 (1 H , s) , 7.05 (1 H , d , J = 7.6 Hz) , 7.18 (2 H , d , J = 8.6 Hz) , 7.24 (1 H , s) , 7.37 (1 H , d , J = 7.6 Hz) , 7.53 (2 H , d , J = 8.6 Hz) , 7.58 (1 H , d , J = 8.6 Hz) , 7.75 (1 H , d , J = 8.9 Hz) , 7.92 (1 H , s) , 9.98 (1 H , brs) 。

【1237】

実施例596

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - ジフルオロメトキシベンジル) - 4 - オキシピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドの製造

N - (6 - { 2 - [4 - (4 - ジフルオロメトキシベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ } ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドマレイン酸塩 (470 mg , 0.577 mmol) の酢酸エチル (10 ml) 溶液に飽和重曹水 (10 ml) を加えて激しく10分攪拌した。分液し有機層を飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。残渣をジクロロメタン (12 ml) に溶解し氷冷下 3 - クロロ過安息香酸 (75% , 139 mg , 0.604 mmol) を加えて5分間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 20 : 1 1 : 3) で精製し 170 mg の標題化合物を得た。

性状：淡黄色アモルファス粉末

¹H - NMR (CDCl₃) ppm :

2.07 (2 H , brs) , 3.11 (2 H , d , J = 10.2 Hz) , 3.23 - 3.27 (2 H , m) , 3.47 (3 H , s) , 3.83 (3 H , s) , 4.09 (1 H , brs) , 4.39 (3 H , s) , 6.54 (1 H , t , J = 72.9 Hz) , 6.56 (1 H , s) , 6.84 (1 H , d , J = 8.9 Hz) , 7.04 (1 H , dd , J = 8.9 Hz , 2.0 Hz) , 7.18 (2 H , d , J = 8.2 Hz) , 7.30 (1 H , d ,

J = 2.0 Hz), 7.36 - 7.39 (4H, m), 7.50 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.80 (1H, s)。

【1238】

適当な出発原料を用い、実施例596と同様にして以下の化合物を製造した。

【1239】

実施例597

N - (6 - {2 - [4 - (4 - ジフルオロメトキシベンジル) - 4 - オキシピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1H - インドール - 6 - イルオキシ}ピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロ - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド

融点：151.3 - 154.4。

10

【1240】

実施例598

N - メチル - N - [6 - (1 - メチル - 2 - {4 - オキシ - 4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ベンジル]ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1H - インドール - 6 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル]メタンスルホンアミド

融点：153.4 - 155.5。

【1241】

実施例599

N - メチル - N - [6 - (2 - {4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ベンジル]ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1H - インドール - 6 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル] - 4 - トリフルオロメチルベンズアミドの製造

20

N - [6 - (1 - メトキシメチル - 2 - {4 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ベンジル]ピペラジン - 1 - カルボニル} - 1H - インドール - 6 - イルオキシ)ピリジン - 3 - イル] - N - メチル - 4 - トリフルオロメチルベンズアミド (0.24 g, 0.31 mmol) のメタノール (12 ml) 溶液にベラトロール (0.43 g, 3.1 mmol)、2 規定塩酸 (6 ml) を加え、7 時間加熱還流した。冷却後、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルに溶かし、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製し、0.34 g の標題化合物を得た。

性状：白色粉末

30

¹H - NMR (CDCl₃) ppm:

2.54 (4H, s), 3.47 (3H, s), 3.51 (2H, s), 3.91 (4H, s), 4.35 (2H, q, J = 8.1 Hz), 6.74 (1H, s), 6.84 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.2 Hz), 6.92 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.15 (1H, s), 7.29 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.40 (3H, d, J = 7.8 Hz), 7.50 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.80 (1H, s), 9.25 (1H, s)。

薬理試験1

コラーゲン合成抑制作用 (イン・ビトロ)

40

ヒト肝星細胞株 (LI90) を、10% の牛胎児血清を含む DMEM (Dulbecco's modified eagle medium) で 12 穴プレートに播種し、CO₂ インキュベーター (設定温度: 37, CO₂ 濃度: 5%) で 24 時間培養した。培養した細胞を D - PBS (Dulbecco's Phosphate Buffered Saline) で洗浄し、0.1% 牛胎児血清を含む MEM (Eagle's minimum essential medium) で、さらに 3 日間培養した。再び、培養した細胞を D - PBS で洗浄して、供試化合物と共に 10 pM h - TGF - 1 (ヒト - トランスフォーミンググロースファクター - 1) 及び 0.1% 牛胎児血清を含む MEM で 16 時間培養した。次いで、培養した細胞を D - PBS で洗浄し、放射性標識化合物である ³H - プロリン 及び 0.25 mM の アスコルビン酸 を含む MEM で 24 時間培養

50

し、産生されるコラーゲンを R I (放射性同位体) で標識した。この培養上清から酸可溶性画分を抽出し、放射活性を測定して、得られた測定値をコラーゲン合成活性とした。

【 1 2 4 2 】

供試化合物存在下で培養した上清中の放射活性を、供試化合物非存在下で培養した上清中の放射活性 (コントロール) と比較して、コラーゲン合成を 5 0 % 阻害する濃度 [I C 5 0 値 (n M)] を求めた。

【 1 2 4 3 】

これらの結果を次表に示す。

【 1 2 4 4 】

【表 1】

供試化合物	コラーゲン合成阻害活性 IC ₅₀ (nM)
実施例 41 の化合物	0.06
実施例 43 の化合物	0.48
実施例 232 の化合物	4.28
実施例 279 の化合物	0.018
実施例 401 の化合物	< 1.00
実施例 424 の化合物	3.27
実施例 436 の化合物	0.67
実施例 473 の化合物	1.80
実施例 547 の化合物	4.50
実施例 572 の化合物	0.51

10

20

【 1 2 4 5 】

薬理試験 2

癌細胞に対する制癌作用 (イン・ビトロ)

ヒト肝癌細胞 (H u H - 7) に対する増殖抑制作用を S k e h a n P らの方法 (J N a t l C a n c e r I n s t . 1 9 9 0 J u l 4 ; 8 2 (1 3) : 1 1 0 7 - 1 2 .) に準じてスルフォローダミン B 法にて測定した。即ち、1 0 % の牛胎児血清を含む D M E M 培地で 9 6 ウェルマイクロプレートに H u H - 7 を播種し、5 % 炭酸ガス存在下、3 7 ° C にて 2 4 時間培養した後、供試化合物を添加し、更に 5 日間培養した。培養後トリクロロ酢酸を終濃度 1 0 % となるように添加し 4 ° C にて 1 時間放置することにより細胞を固定し、次に水洗して培地とトリクロロ酢酸を除き風乾した。風乾後はスルフォローダミン B で染色するまで 4 ° C にて保存した。各ウェルに 0 . 4 % スルフォローダミン B を含む 1 % 酢酸水溶液を添加し室温にて 2 0 ~ 3 0 分放置した。上清を除去後、1 % 酢酸水溶液にて各ウェルを洗浄し 1 0 m M T r i s (トリスヒドロキシアミノメタン) 水溶液を添加、攪拌し細胞に取り込まれた色素を溶出した。次に測定波長 4 9 2 n m 、対照波長 6 9 0 n m として O D 値を測定してその差をとり、更に細胞を含まない対照ウェルの O D 値 (測定波長 4 9 2 n m 、対照波長 6 9 0 n m の差) を差し引いて各ウェルの細胞増殖活性とした。

30

40

【 1 2 4 6 】

供試化合物を添加時の細胞増殖活性を、供試化合物を含まない細胞増殖活性 (コントロール) と比較して、細胞増殖を 5 0 % 阻害する濃度 (I C 5 0 (n M)) を求めた。

【 1 2 4 7 】

50

ヒト肝癌細胞 (HPAC) に対する増殖抑制作用を上記方法に準じて測定した。ただし細胞はHuH-7に代えHPACを、培地は10%の牛胎児血清を含むDMEM培地に代え10%の牛胎児血清を含むRPMI 1640培地を用いた。

【1248】

ヒト慢性骨髄性白血病細胞 (KU812) に対する増殖抑制作用をSingh AKらの方法 (Cancer Lett. 1996 Oct 1;107(1):109-15.) に準じてWST-8アッセイで測定した。即ち、KU812を10%の牛胎児血清を含むRPMI 1640培地で96ウェルマイクロプレートに播種し、5%炭酸ガス存在下、37℃にて24時間培養した後、供試化合物を添加し更に5日間培養した。培養後15μLの5mM WST-8 (2-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-3-(4-ニトロフェニル)-5-(2,4-ジスルホフェニル)-2H-テトラゾリウムナトリウム塩) を添加し2時間培養した。2時間後に15μLの1%SDS (ドデシル硫酸ナトリウム) を加え、測定波長450nm、対照波長630nmとしてOD値を測定してその差をとり、更に細胞を含まない対照ウェルのOD値 (測定波長450nm、対照波長630nmの差) を差し引いて各ウェルの細胞増殖活性とした。

10

【1249】

供試化合物を添加時の細胞増殖活性を、供試化合物を含まない細胞増殖活性 (コントロール) と比較して、細胞増殖を50%阻害する濃度 (IC50 (nM)) を求めた。

【1250】

これらの結果を次表に示す。

20

【1251】

【表2】

供試化合物	HuH-7 IC ₅₀ (nM)	HPAC IC ₅₀ (nM)	KU812 IC ₅₀ (nM)
実施例 73 の化合物	0.61	0.11	0.90
実施例 253 の化合物	1.68	4.96	0.20
実施例 391 の化合物	1.02	3.10	0.43
実施例 401 の化合物	0.39	3.00	0.16
実施例 424 の化合物	1.03	9.59	0.085
実施例 436 の化合物	0.35	3.64	0.070
実施例 473 の化合物	1.37	3.62	0.13
実施例 493 の化合物	0.29	0.044	21.37
実施例 521 の化合物	1.35	0.33	1.80
実施例 572 の化合物	6.37	0.33	27.42

30

40

【1252】

薬理試験3

肝癌細胞HuH-7に対する制癌作用 (イン・ビボ)

ヒト肝癌細胞HuH-7を用いて、これをSCIDマウス (雌性、1群6匹) に移植し、その増殖に対する本発明の抑制作用を調べた。即ち、前培養濃度を2.5×10⁷個/mLに調整した細胞懸濁液を0.2mL右側腋窩皮下に注射して癌細胞を移植し、担癌マウスを作製した。腫瘍径が5mm以上になった時点で腫瘍体積に基づき群分けを行った。被験化合物は群分け翌日より5%アラビアゴム懸濁液として1日1回、9日間連日経口

50

投与した。対照群には、5%アラビアゴムを投与した。最終投与翌日に腫瘍体積を測定した。群分け時の腫瘍体積と投与終了翌日の腫瘍体積の比率を算出し各群の相対腫瘍体積を求めた。対照群の相対腫瘍体積と薬剤投与群の相対腫瘍体積の比率(T/C%)を算出して効果の指標とした。

【1253】

相対腫瘍体積 = 最終投与翌日の腫瘍体積 / 群分け時の腫瘍体積

$$T/C\% = (\text{薬剤投与群の相対腫瘍体積の平均値} / \text{対照群の相対腫瘍体積の平均値}) \times 100$$

これらの結果を次表に示す。

【1254】

【表3】

供試化合物	投与量 (mg/kg/日)	T/C%
実施例 401 の化合物	10	26
実施例 473 の化合物	10	17
実施例 493 の化合物	10	8
実施例 521 の化合物	10	23

【1255】

薬理試験4

ヒト骨髄腫細胞におけるIL-6誘導STAT3リン酸化に対する阻害作用(イン・ビトロ)

改変したTochizawa S.らの方法(J Immunol Methods, 2006 Jun 30; 313(1-2): 29-37)を用いて、ヒト骨髄腫細胞(U266B1)におけるIL-6(インターロイキン-6)誘導STAT3(Signal Transducer and Activator of Transcription-3)リン酸化に対する供試化合物の阻害作用を調べた。即ち、U266B1細胞を10%の牛胎児血清(FBS)を含むRPMI1640培地で12ウェルプレートに播種し、供試化合物を添加して5%炭酸ガス存在下、37℃にて2時間培養した。培養後、IL-6を1ng/mLになるよう添加し、15分間、5%炭酸ガス存在下、37℃にて培養した。ホルムアルデヒドを含有する固定用Buffer(Lyse/Fix Buffer, BD Biosciences)を加えて10分間室温で細胞を固定後、遠心して上清を除き、細胞膜の透過性を上げるために氷冷したメタノールを加え、氷冷下で10分間処理した。遠心して、メタノールを除去した後、細胞を2%FBS含有D-PBS(Dulbecco's Phosphate Buffered Saline)で2回洗浄した。蛍光標識したリン酸化STAT3(pSTAT3)抗体(Alexa Fluor 488標識抗リン酸化STAT3(Y705)抗体、BD Bioscience)を加え30分間、氷冷下で染色した。2%FBS含有D-PBSで1回洗浄した後、2%FBS含有D-PBSで浮遊させ、フローサイトメーター(FACS Sort, BD Biosciences)で蛍光強度を測定した。コントロールのIL-6誘導の蛍光強度の相乗平均とIL-6を加えない無刺激コントロールのpSTAT3蛍光強度の相乗平均との差を100%とし、供試化合物各濃度のpSTAT3の蛍光強度の相乗平均と無刺激のコントロールの蛍光強度の相乗平均との差から下記の式によりT/Cを求めた。

$$T/C(\%) = (\text{化合物処理細胞のpSTAT3蛍光強度の相乗平均} - \text{無刺激のコントロールのpSTAT3蛍光強度の相乗平均}) / (\text{コントロールのIL-6誘導pSTAT3蛍光強度の相乗平均} - \text{無刺激のコントロールのpSTAT3蛍光強度の相乗平均}) \times 100$$

供試化合物の阻害活性の指標とするため、供試化合物がSTAT3のリン酸化を50%阻害する濃度(IC50; T/C%)が50%に相当する供試化合物の濃度を各濃度の

10

20

30

40

50

T/C (%)を用いて求めた。

【 1 2 5 6 】

これらの結果を次表に示す。

【 1 2 5 7 】

【表 4】

供試化合物	STAT3 リン酸化阻害活性 IC ₅₀ (nM)
実施例 321 の化合物	2.58
実施例 342 の化合物	1.56
実施例 401 の化合物	3.20
実施例 417 の化合物	4.11
実施例 420 の化合物	2.26
実施例 436 の化合物	5.29
実施例 493 の化合物	0.34
実施例 507 の化合物	0.71
実施例 525 の化合物	0.16
実施例 526 の化合物	0.55

10

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/02
A 6 1 P 35/04	(2006.01)	A 6 1 P	35/04
C 0 7 D 405/14	(2006.01)	C 0 7 D	405/14
C 0 7 D 401/12	(2006.01)	C 0 7 D	401/12
C 0 7 D 403/12	(2006.01)	C 0 7 D	403/12
C 0 7 D 409/14	(2006.01)	C 0 7 D	409/14
C 0 7 D 513/04	(2006.01)	C 0 7 D	513/04 3 3 1
C 0 7 D 401/14	(2006.01)	C 0 7 D	401/14
C 0 7 D 417/14	(2006.01)	C 0 7 D	417/14
C 0 7 D 413/14	(2006.01)	C 0 7 D	413/14

- (72)発明者 児玉 健志
大阪府大阪市中央区道修町 1 - 7 - 1 大塚製薬株式会社内
- (72)発明者 安村 貢一
大阪府大阪市中央区道修町 1 - 7 - 1 大塚製薬株式会社内
- (72)発明者 小島 裕
大阪府大阪市中央区道修町 1 - 7 - 1 大塚製薬株式会社内
- (72)発明者 本山 晶章
大阪府大阪市中央区道修町 1 - 7 - 1 大塚製薬株式会社内
- (72)発明者 宮嶋 啓介
大阪府大阪市中央区道修町 1 - 7 - 1 大塚製薬株式会社内
- (72)発明者 吉田 憲司
大阪府大阪市中央区道修町 1 - 7 - 1 大塚製薬株式会社内
- (72)発明者 菅 慶三
大阪府大阪市中央区道修町 1 - 7 - 1 大塚製薬株式会社内
- (72)発明者 坂元 誠
大阪府大阪市中央区道修町 1 - 7 - 1 大塚製薬株式会社内
- (72)発明者 高須 英樹
大阪府大阪市中央区道修町 1 - 7 - 1 大塚製薬株式会社内
- (72)発明者 中川 崇
大阪府大阪市中央区道修町 1 - 7 - 1 大塚製薬株式会社内
- (72)発明者 大井 直人
大阪府大阪市中央区道修町 1 - 7 - 1 大塚製薬株式会社内
- (72)発明者 原田 康男
大阪府大阪市中央区道修町 1 - 7 - 1 大塚製薬株式会社内
- (72)発明者 橋本 典和
大阪府大阪市中央区道修町 1 - 7 - 1 大塚製薬株式会社内
- (72)発明者 松山 弘典
大阪府大阪市中央区道修町 1 - 7 - 1 大塚製薬株式会社内
- (72)発明者 飯田 正俊
大阪府大阪市中央区道修町 1 - 7 - 1 大塚製薬株式会社内
- (72)発明者 藤田 繁和
大阪府大阪市中央区道修町 1 - 7 - 1 大塚製薬株式会社内
- (72)発明者 福島 多恵
大阪府大阪市中央区道修町 1 - 7 - 1 大塚製薬株式会社内

審査官 田村 直寛

(56)参考文献 特表2002-507601(JP,A)
特表2010-505762(JP,A)
特開2001-089450(JP,A)
特開2007-231005(JP,A)
特開2006-298893(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61K 31/00
CAplus/REGISTRY(STN)